FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Edouard NAFILYAN**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE DU

LIPOÏDE HOMO-STIMULANT DE L'OVAIRE

Président : M. POZZI, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Aug. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LÉRI	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LŒPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET (André)	MAILLARD	ROUVIÈRE
CAMUS	L'ABBÉ (Henri)	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ (A.)
CHAMPY	LANGLOIS	NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LECÈNE	NOBECOURT	TANON
COUVELAIRE	LEMIERRE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE		RETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

51469

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR POZZI

Professeur de Clinique gynécologique
A la Faculté de Médecine de Paris
Grand officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

DU

LIPOÏDE HOMO-STIMULANT DE L'OVAIRE

INTRODUCTION

Dans le courant de l'année 1913, nous eûmes l'occasion de nous occuper de deux malades qui présentaient le syndrome d'insuffisance ovarienne fréquemment observé à la suite de la castration ovarienne, utérine ou utéro-ovarienne.

La première de ces malades avait été opérée en 1903, la seconde en 1908. Dans les deux cas, les accidents débutèrent environ un an après l'intervention chirurgicale et allèrent toujours croissant d'intensité.

Comme l'une et l'autre de ces deux femmes avait épuisé sans bénéfice appréciable, les moyens thérapeutiques usités contre les troubles d'insuffisance ovarienne, nous essayâmes, sur la recommandation pressante de notre ami le Dr Zacchiri, des injections intramusculaires du *lipoïde ovarien* isolé et expérimenté par Iscovesco.

Les résultats ne furent pas inférieurs à ceux que l'on est en droit d'attendre des médications *spécifiques*.

Ces deux succès et la connaissance d'un cas de guérison survenue dans la clientèle du Dr Zacchiri, à la suite du même traitement appliqué à une malade affectée d'aménorrhée totale et invétérée, nous déterminèrent, la question des lipoïdes nous étant tout à fait étrangère, à nous documenter sur des agents thérapeutiques doués de propriétés si remarquables.

C'est ainsi que nous fut révélée, non seulement l'existence d'une opothérapie nouvelle, mais encore, la précision et l'efficacité de ses moyens d'action.

A l'empirisme, en quelque sorte, dont était entachée l'administration de sucs ou de poudres d'organes, se trouvait substituée, par la découverte des *principes actifs* contenus dans le produit des glandes *endocrines* une méthode plus rationnelle de traitement opothérapique.

Et de l'ensemble des connaissances acquises nous pouvions détacher cette notion, qu'au point de vue de l'action et de la maniabilité thérapeutiques, *les lipoïdes pourraient être aux sucs ou aux poudres d'organes, ce que la quinine est au quinquina, ce que la digitaline est à la digitale.*

Entre temps, notre ami le Dr Mahar, nous communiquait un cas de dysménorrhée douloureuse, guérie par le lipoïde ovarien.

Frappé de l'importance, et du caractère actuel de la question, nous avons demandé à M. Iscovesco l'autorisation de consacrer à son *lipoïde-ovarien homo-stimu-*

lant, le sujet de notre thèse inaugurale. Nous lui sommes particulièrement reconnaissant d'avoir mis à notre disposition les ampoules dont nous avons eu besoin pour nos expériences sur les lapins et pour les conseils et l'aide qu'il a bien voulu nous donner pour nos travaux de laboratoire.

Nous avons pensé en effet, qu'il serait intéressant de reprendre les recherches de M. Iscovesco, sur l'action physiologique du lipoïde ovarien.

Nos expériences ont surtout porté sur une trentaine de lapins mâles et femelles *jeunes,* et se sont poursuivies pendant trois mois.

Si les quelques expériences et observations personnelles par lesquelles nous sollicitons l'agrément de notre Jury de thèse s'accordent en général avec les résultats observés et les conclusions formulées par M. Iscovesco, nous croyons cependant, pouvoir présenter ce travail comme un travail de contrôle.

Et pour bien préciser notre part contributive, nous dirons que celle-ci se borne à l'étude et à l'observation d'un petit nombre de faits concernant l'action physiologique et thérapeutique du lipoïde ovarien homo-stimulant.

Aussi bien, ne nous a-t-il pas semblé inutile de résumer les articles et communications de M. Iscovesco sur le sujet. Nous y joignons ses observations, les nôtres, ainsi que celles dues à l'obligeance de MM. Mahar et Calatrava.

Et de cette revue d'ensemble nous tâchons de déga-

ger, les *indications et le mode d'action du lipoïde homostimulant de l'ovaire.*

Sur les lipoïdes des autres organes et sur les procédés qui président à leur extraction, nous nous limitons au strict indispensable à la compréhension de notre sujet.

La plupart des observations personnelles qui figurent dans ce travail, ont été prises dans le service de M. le Professeur Pozzi. Que notre cher maître veuille bien agréer l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

M. Jayle dont les travaux et la compétence spéciale nous étaient indispensables, a eu la très grande bonté de s'intéresser à nos efforts.

Que M. le Dr Siredey veuille bien agréer nos remerciements pour nous avoir ouvert son service de l'hôpital Saint-Antoine et mis à même d'y recueillir de précieux renseignements.

Nos expériences sur les lapins ont été faites au laboratoire de physiologie de la Sorbonne. Nous prions M. le Professeur Dastre de croire à toute notre gratitude pour l'hospitalité qu'il a bien voulu nous y accorder.

Le cours de nos études médicales a subi de longues et nombreuses vicissitudes. La plupart des chefs qui ont guidé nos premiers pas à l'amphithéâtre ou à l'hôpital, ne sont plus... Notre souvenir ému et reconnaissant se reportera vers la mémoire des regrettés professeurs Tillaux, Straus, Potain, Poirier, Abbarran.

Nous n'oublierons jamais le dévouement et la patiente sollicitude que nous avons trouvés auprès des maîtres tels que Félix Guyon, Léon Labbé, Michaux, Walther, Arrou, Barth, Bar.

Nous avons envers M. le Professeur agrégé Walther des obligations toutes particulières. Qu'il veuille bien trouver ici l'humble hommage de gratitude et de vénération de l'un de ses plus dévoués élèves.

II. — GENÉRALITÉS SUR LES LIPOÏDES

Propriétés phvsiques et chimiques. — Le terme *lipoïdes* a été introduit par Kletzinski et vulgarisé par Overton et H. Meyer ; il a servi depuis à désigner les substances extraites des tissus par les solvants des corps gras.

On a donc fait entrer sous cette dénomination, non seulement la lécithine, la cholestérine, mais aussi, avec les graisses phosphorées, les graisses neutres, les acides gras, les savons.

Iscovesco propose la division suivants : graisses neutres, acides gras, savons, lipoïdes proprement dits. Il sépare ce dernier groupe en lipoïdes aphosphorés et lipoïdes contenant du phosphore (phosphatides).

La constitution centésimale des lipoïdes n'est pas encore fixée. Ils forment un groupe chimique qui se distingue des graisses par des propriétés spéciales.

Les lipoïdes forment avec l'eau des suspensions colloïdales électro-négatives. De ces pseudo solutions, les unes sont stables (exemple : lécithine), d'autres sont instables (exemple : cholestérine).

Erlandsen, Bang et Forssman, Dautwitz, Landsteiner, Iscovesco, ont montré, que suivant le solvant employé,

ou suivant l'ordre dans lequel on fait agir les divers solvants (alcool, chloroforme, benzol, éther de pétrole, acétone, etc...) sur un organe donné, suivant l'état de plus ou moins grande humidité ou siccité de celui-ci, on obtenait *un* ou *des* lipoïdes différents.

La température à laquelle se fait l'extraction est également un facteur important pour l'obtention de tel ou tel lipoïde.

Les premiers lipoïdes étudiés ont été la lécithine et la cholestérine. Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de passer en revue les très nombreux lipoïdes extraits depuis une dizaine d'années des tissus et liquides organiques, par divers expérimentateurs. On trouvera cependant plus loin quelques notions complémentaires sur les lipoïdes des organes qui sont entrés dans le domaine thérapeutique.

Propriétés bio-physiologiques des lipoïdes. — L'étude de ces propriétés forme un chapitre entièrement nouveau, qui a enrichi la physiologie cellulaire de notions singulièrement intéressantes.

Toutes les humeurs, toutes les cellules (et principalement les cellules du tissu nerveux) contiennent des lipoïdes.

C'est Overton, professeur à l'université de Lund (Suède), qui en 1900 constata l'existence d'une membrane périphérique sur les cellules bordantes et montra que celles-ci ne peuvent prendre les colorants vitaux qu'à la faveur de solvants tels que la lécithine ou la choles-

térine. On conçoit tout ce que cette découverte a ajouté à l'étude de la perméabilité et des échanges cellulaires qui sont encore, sans doute, sous la dépendance d'autres facteurs, tels que la tension osmotique, la tension superficielle, la pression extérieure, etc...

Les travaux de Hans Meyer et de Baum montrent que le pouvoir d'une substance narcotique est proportionnelle à sa solubilité dans les corps gras. Ceci, rapproché de la grande richesse du cerveau en lipoïdes (cérébrine, homocérébrine, encéphaline, cholestérine, jécorine, etc.) jette un jour nouveau sur l'action des anesthésiques. Nous savons d'ailleurs, depuis Pohl et Nicloux, qu'après l'anesthésie, la plus grande quantité d'éther et de de chloroforme se trouve dans les centres nerveux.

Pascucci, Swart, Iscovesco, étudient la perméabilité de membranes lipoïdes artificielles. Pascucci, voit qu'elles sont détruites en présence des hémotoxines.

Kyes et Sachs, réussissent à provoquer l'hémolyse de globules rouges toxo-résistants, en leur ajoutant de la lécithine. D'autres lipoïdes ont au contraire un pouvoir anti-toxique ou protecteur, et Gérard et Lemoine utilisent la cholestérine contre le poison tuberculeux. Wassermann et Takaki, nous apprennent qu'il existe dans le cerveau, des lipoïdes neutralisant la tétanolysine.

Nous ajouterons à ces renseignements en parlant des lipoïdes des organes, mais on peut entrevoir par ces quelques citations, le rôle important dévolu aux lipoïdes dans l'organisme. Disons de suite, que ceux-ci, manifestent leur action, tantôt comme des antigènes, tantôt comme ac-

tivateurs de toxines, ou encore, comme secrétines. D'autres fois, ils se comportent à la façon de substances empêchantes ou neutralisantes. On verra que le phénomène de l'hémolyse est en partie sous leur dépendance.

Mentionnons encore leur action bactéricide.

Nous avons dit que la lécithine, en pseudo-solution colloïdale formait un colloïde stable, au contraire des suspensions colloïdales de cholestérine qui sont instables. « Il ne faut pas croire, écrit à ce sujet, Iscovesco, que toutes ces réactions précipitantes ne présentent qu'un intérêt purement scientifique et n'ont aucune application pratique pour le médecin.

« Il est certain que la formation de calculs de cholestérine, pour ne citer qu'un exemple, dépend justement, de précipitabilités dues à des facteurs dont l'étude approfondie éclairera la pathogénie de la cholélithiase. »

III. — LIPOÏDES DES ORGANES

Dans une série de communications à la Société de Physiologie, Iscovesco a présenté des lipoïdes extraits par lui de différents organes et du sang. Il a montré que dans chaque organe on pouvait isoler *plusieurs* lipoïdes. Mais parmi tous les corps ainsi obtenus il en est certains qui possèdent une action spécifique pathogène ; c'est-à-dire, qu'injectés à haute dose, sous la peau d'animaux en expérience, ils sont capables de reproduire des troubles qui sont sous la dépendance de l'état pathologique des fonctions.

Poursuivant ses recherches dans cette voie, Iscovesco a vu, que certains lipoïdes se comportent comme des stimulateurs des fonctions physiologiques des organes dont ils sont extraits, et que d'autres, extraits d'un organe portent leur action sur des organes différents. Les premiers sont appelés *lipoïdes homo-stimulants*, les seconds *hétéro-stimulants*. Mais il existe encore une troisième catégorie de lipoïdes qui sont à la fois *homo* et *hétéro-stimulants*,

Cette division schématique n'est naturellement pas conforme à la réalité. Elle a pour but de souligner une *prédominance d'action* sur un organe ou sur des orga-

nes donnés. Nous verrons qu'il n'y a pas à proprement parler de lipoïde rigoureusement homo-stimulant. D'ailleurs ceci ne saurait surprendre, vu l'étroite dépendance sous laquelle sont placés les fonctions glandulaires vis-à-vis les unes des autres.

C'est en étudiant les propriétés homo-stimulantes, empêchantes ou antitoxiques de quelques lipoïdes qu'Iscovesco a fondé sa méthode de traitement opothérapique par les lipoïdes.

Lipoïdes de la glande tyroïde

Il existe dans cette glande, entre autres lipoïdes :

1° Un lipoïde cachectisant à la dose de 2 centigrammes par kilo d'animal en expérience et convulsivant à dose plus élevée.

2° Un lipoïde produisant à forte dose, de la tachycardie et de l'exophtalmie. A dose thérapeutique, ce dernier lipoïde s'est montré efficace contre certains états hypothyroïdiens. C'est le lipoïde homo et hétéro-stimulant par excellence, car sous son action on observe une hypertrophie appréciable des globes oculaires, des glandes lacrymale, des glandes surrénales, du cœur, des ovaires, de l'utérus, des testicules, du rein, de la rate.

Le tableau suivant que nous empruntons à Iscovesco (1) est tout à fait démonstratif. Il s'agit d'animaux

1. *Comptes rendus des séanees de la Société de Biologie* (séances du 6 novembre 1913).

adultes (lapins mâles et femelles pesant de 2.775 grammes à 2.820 grammes). Les chiffres s'entendent de poids en grammes et par kilo de lapin.

ANIMAUX	Capsules	Cœur	Foie	Ovaire	Rate	Rein	Testicules	Thyroïde	Utérus
Témoins mâles...	0,086	2,65	34	»	0,36	5,70	1,90	0,060	»
Traités mâles.....	0,162	2,90	32	»	0,82	7,20	2,40	0,110	»
Témoins femelles.	0,136	2,69	36	0,090	0,48	6,40	»	0,076	1,28
Traités femelles..	0,221	3,55	31	0,190	0,89	6,35	»	0,190	2,80

Ce lipoïde, expérimenté sur des lapins jeunes, régularise l'augmentation du poids de la croissance.

Les lipoïdes extraits de la thyroïde prennent-ils naissance dans cette glande, ou sont-ils formés dans d'autres organes ?

Si l'on se reporte aux expériences de Gley, qui a observé le myxœdème et l'exophtalmie sur des animaux complètement privés de leur thyroïde, il est permis de douter que cette glande sécrète réellement les produits toxiques par quoi se réalisent les diverses manifestations du thyroïdisme. Et nous sommes en droit de nous demander avec le professeur Gley, si ces phénomènes ne sont pas imputables à des substances toxiques élaborées ailleurs que dans la thyroïde.

D'autre part, dans le sang des animaux thyroïdectomisés, Trendelenburg a trouvé des éléments toxiques.

Ayant identifiés ces derniers avec ses *lipoïdes thyroïdiens*, Iscovesco édifie une *théorie lipoïdienne* du

goître exophtalmique, et affirme que « la maladie de « Basedow est une affection due à l'accumulation dans « le sang de lipoïdes thyroïdiens. »

On peut admettre, en effet, qu'à l'état de santé certains lipoïdes toxiques s'accumulent dans la glande où leur présence provoque la formation d'un anticorps ou d'une sécrétine neutralisante. Ou bien encore, que ces lipoïdes sont *fixés* par la thyroïde.

Dans la maladie de Basedow, cette neutralisation ou cette fixation ne s'effectuant pas, les produits toxiques lipoïdiens iraient porter leur action dans le domaine du sympathique.

Si de plus, nous savons que certains lipoïdes extraits de la thyroïde se montrent souvent efficaces dans les états hypo-thyroïdiens, nous pourrons hasarder, à titre d'hypothèse, qu'à petite dose ces lipoïdes favorisent à la façon d'un antigène, une sécrétion interne immunisante et qu'à dose plus forte, ils inhibent cette sécrétion, ou bien, que l'ayant *saturée* pour ainsi dire, le surplus de leurs poisons va impressionner le sympathique.

De nouvelles recherches sont évidemment nécessaires pour préciser le mécanisme intime de l'action des lipoïdes thyroïdiens. Cette interprétation présente d'ailleurs encore beaucoup d'obscurité pour ce qui concerne tous les lipoïdes thérapeutiques, et se rattache étroitement aux passionnants problèmes que suscitent les acquisitions toutes récentes de la physio-pathologie glandulaire.

Lipoïdes de l'hypophyse (1)

Lipoïde du lobe antérieur. — Expérimenté sur de jeunes sujets, ce lipoïde, comme celui de la thyroïde, régularise la croissance. Chez les adultes, il se produit une excitation générale, se traduisant par un besoin continuel de mouvement. La sécrétion rénale est notablement augmentée ainsi que l'appétit. Il y a augmentation du volume des glandes surrénales, du cœur et des reins.

Dans l'asthénie nerveuse, chez l'homme, le lipoïde du lobe antérieur a permis d'obtenir le relèvement général des forces et de l'activité. Chez les malades atteints de myocardite, la pression artérielle se trouve élevée et les battements cardiaques régularisés.

Lipoïdes des capsules surrénales

Le lipoïde extrait de la partie corticale des capsules surrénales, porte son action sur le cortex, électivement. Lorsque cette action est prolongée, le rein est également hypertrophié.

Le système pileux des animaux en expérience est nettement excité.

Chez l'homme, on note une accélération du cœur, et, parallèlement, une diminution de la pression artérielle ; phénomènes qui ne durent pas plus de quelques heu-

1. Iscovesco. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 29 nov. 1913.

res. Il y a en même temps, une excrétion sudorale abondante qui persiste parfois pendant vingt-quatre heures, mais qui est surtout nocturne. « J'ai pensé, dit « Iscovesco (1), que ce phénomène, est lié à celui que « j'ai signalé plus haut, quand à l'excitation du sys- « tème pileux chez mes lapins. Ce fait donne peut être « aussi une explication des sueurs nocturnes des phty- « siques, qui seraient expliquées par une excitation de « la partie corticale des capsules surrénales. Je pense « aussi que dans la maladie d'Addison, l'asthénie et les « troubles de la circulation, sont liés à des lésions de « la partie médullaire, et que la pigmentation et les « troubles cutanés sont liés à l'excitation de la partie « corticale. »

« Les gens a qui on injecte le lipoïde en question, à « la dose journalière de 1 à 2 centigrammes seulement, « présentent une augmentation des forces, un sentiment « de bien-être qui est utilisable dans les affections ca- « chectisantes. »

Lipoïdes du sang

Le sang et en particulier les globules rouges contiennent des lipoïdes. Ceux-ci ont fait l'objet de travaux de la part de Landsteiner et Jagig (2), Landsteiner et Eissler (3).

1. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie* (6 décembre 1913).

2. Landsteiner et Jagig. *Wien. Klin. Woch.*, 1904.

3. Landsteiner et Eissler. *Wien. Klin. Woch.*, 1904.

Puis vient un travail très intéressant de Bang et Forssmann (1), qui ont isolé des globules rouges un lipoïde hémolytique en les traitant par l'éther. Injectant ces hémolysines, ils ont pu isoler dans le sang des animaux ainsi traités, des antihémolysines. Une première notion était ainsi acquise : l'action des lipoïdes sanguins sur le phénomène de l'hémolyse.

D'autres auteurs, Kyes et Sachs (2), Lazar (3), Dautwitz et Landsteiner (4), Bang (5), Iscovesco (6), ont repris la question. Ce dernier, par ses travaux (7) a apporté des faits qui doivent retenir l'attention.

Tout d'abord, et contrairement aux idées courantes, Iscovesco démontre que le globule rouge adulte n'est pas une cellule passive, « bonne seulement à servir de moyen de transport de l'oxygène ». Par des expériences précises et ingénieuses il nous fait voir qu'à l'encontre de l'opinion généralement adoptée, le globule rouge fixe électivement certaines substances, parmi les-

1. Bang et Forssmann. *Beits. z. chem. Phys. u. Path.*, vol. VIII, p. 236, 1906.

2. Kyes et Sachs. Zur Kenntniss der Cobragift akt. Subst. *Berlin. Klin. Woch.*, 1904.

3. Lazar. Lip. Substz. als Schutzkörper. *Wien. Klin. Woch.*, 1906.

4. Dautwitz et Landsteiner. *Hofmeister's Beitr.*, IX. p. 431, 1907.

5. Bang. Biochemie der Zellipoïde. *Ergebn. der Phys.*, *Asher et Spiro* p. 142, 1907.

6. Iscovesco. *C. R. Soc. Biol.*, vol. LXIV, p. 269 et 324.

7. Iscovesco. *Sem. Méd.*, 24 sept. 1912 ; Les lipoïdes du sang dans l'anémie expérimentale (Soc. de Biol. 20 juin 1912.)

quelles, l'hémoglobine et certains lipoïdes. Ceci est prouvé par le fait que chez un lapin empoisonné avec du chlorhydrate de phénylhydrazine et qui a perdu la moitié ou plus de ses globules rouges par hémolyse, les érythrocytes restants sont beaucoup plus riches en hémoglobine et surtout en lipoïdes, que des globules rouges normaux. Ces globules rouges restants ont fixé une partie de l'hémoglobine et des lipoïdes, mis en liberté dans le sérum par les érythrocytes hémolysés ; ils sont augmentés de volume et plus résistants.

Il y a donc dans les globules rouges, un pouvoir de fixation remarquable leur permettant de se constituer des réserves et des moyens de défense.

Une autre constatation intéressante, est que, si ce pouvoir de fixation est capable de s'exercer dans l'anémie par hémolyse, il ne se manifeste guère dans les anémies par saignée massive. L'ingénieuse interprétation de ce phénomène a conduit Iscovesco à l'emploi des lipoïdes sanguins dans les états anémiques et notamment dans la chlorose.

Que se passe-t-il, en effet, dit Iscovesco dans les états anémiques par hémolyse ? C'est que les globules rouges hémolysés abandonnent dans le sérum, dont la quantité n'est pas diminuée, leur hémoglobine et leurs lipoïdes, dont une partie peut être utilisée par les globules sains restants, tandis qu'une autre partie, va exciter les organes hématopoïétiques et provoquer la formation d'hématies nouvelles. Dans les anémies par saignée, au contraire, tout se trouve entraîné hors de l'organisme, globules et sérum, hémoglobine et lipoïdes.

Si cette conception est exacte, on doit s'attendre, *a priori*, à ce que :

1° Dans les anémies par hémolyse expérimentale, le retour à l'état normal se fasse plus facilement que dans les anémies par soustraction sanguine.

2° L'introduction dans l'organisme de lipoïdes tirés du sang, augmente la résistance globulaire.

L'expérimentation a en effet, confirmé ces deux hypothèses.

La première était facile à vérifier, en prenaut deux séries de sujets, l'une comprenant des animaux dont on hémolyse la moitié de leurs globules rouges, la seconde, composée de sujets auxquels on enlève la moitié de la masse totale de leur sang.

Pour la vérification de la seconde hypothèse, il fallait d'abord isoler du sang, un lipoïde capable d'action spécifique sur le globule rouge.

Des nombreux lipoïdes sanguins extraits et essayés, un seul donna les résultats cherchés :

Des lapins, reçoivent pendant un mois, une dose journalière de 0,03 centigrammes de ce lipoïde en solution huileuse, sous la peau de la nuque. Jusqu'au trentième jour les animaux augmentent de poids. A l'autopsie, le foie est hypertrophié, la rate énorme. On note une congestion intense des séreuses. Les organes hématopoïétiques sont donc nettement excités. Mais là ne se borne pas l'action de ce lipoïde : Il semble de plus, provoquer l'activité spécitique du globule rouge, pour la formation ou la reconstitution de son hémoglobine. Ceci résulte des analyses comparatives entre le

sang des sujets traités et celui des animaux témoins.

L'application thérapeutique se trouve ainsi légitimée, aussi bien dans la chlorose que dans les cas d'anémie. Dans l'une et l'autre affection, quelques résultats intéressants ont été enregistrés.

Lipoïdes du testicule

Parmi les lipoïdes extraits du testicule (1), il en est un qui, expérimenté sur des lapins adultes (45 injections sous-cutanées de 1 centigramme en soixante jours), a provoqué une hypertrophie considérable des testicules de ces animaux. Le rein et la glande tyroïde ont été légèrement excités. Nous verrons que ce lypoïde est un homologue de celui qui fait l'objet principal de ce travail.

En expérimentant les fortes doses sur des sujets *jeunes*, Iscovesco a noté des effets parétiques sur les membres postérieurs des lapins jeunes.

Les doses journalières de 1 centigramme par kilo d'animale excitent simplement le centre médullaire de l'organe dont le lipoïde est extrait. Les doses massives provoquent une irritation et un épuisement nerveux de ce centre.

Nos essais sur les femelles jeunes avec le lipoïde ho-

1. Iscovesco. *Presse méd.*, 16 oct. 1912 ; Acad. des sc., 25 nov. 1912 ; Soc. de Biol., 22 nov. 1913.

stimulant de l'ovaire nous ont conduit aux mêmes conclusions.

Les mâles adultes, traités au lipoïde testiculaire homo-stimulant, se montrent très excités, et l'on est obligé, au bout de quelques piqures, de les séparer. Ils augmentent légèrement de poids, et leur poil est plus beau que celui des témoins.

Lipoïdes du corps jaune

Le lipoïde spécifique isolé du corps jaune (1) a paru agir sur la lactation, les vomissements de la grossesse, Il a abrégé chez les femelles de lapins ayant mis bas, la durée de l'involution utérine post-puerpérale.

Iscovesco a encore extrait du foie, de la rate, du rein, du thymus, du poumon, du cœur, du pancréas, du cerveau, du placenta, des lipoïdes qui n'ont pas encore été expérimentés.

1. Iscovesco. *Soc. de Biol.*, 20 juillet 1912.

IV. — LIPOÏDES DE L'OVAIRE

Nous avons exposé, dans l'introduction de ce travail, les raisons qui nous ont déterminé à entreprendre en particulier, l'étude du *lipoïde ovarien homostimulant.*

Il a fait l'objet de nombreuses communications, de la part d'Iscovesco qui l'a isolé et expérimenté (1).

A. — Extraction

Nous suivons aussi fidèlement que possible la description de la technique indiquée par Iscovesco (2). Le procédé d'extraction des lipoïdes de l'ovaires étant d'ailleurs le même que celui usité pour le morcellement des lipoïdes de tous les organes.

Une quantité donnée d'ovaire de truie frais est mise à

1. Iscovesco. *Soc. Biol.*, 1912, II, p. 16 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1912, II, p. 104 ; *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 19 juillet 1912 ; *C. R. Soc. Biol.*, 15 nov. 1913 ; *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1er mars 1914.

2. Iscovesco. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, II, p. 700 ; 1912, I, p. 225, 858.

macérer dans trois fois son volume d'alcool à 95°. On filtre. L'alcool est mis de côté ; il contient les lipoïdes du groupe I.

La pulpe résiduelle est desséchée à 35° et pulvérisée. On traite cette poudre par l'éther sulfurique, au Soxhlet, (40 heures et 80 passages). L'éther a ainsi dissout un nouveau groupe de lipoïdes : groupe II.

La pulpe est desséchée à nouveau à 35° et traitée par l'acétone, qui se charge des lipoïdes du groupe III.

On recommence avec le chloroforme qui donne le groupe IV, puis de nouveau par l'alcool, avec lequel on obtient le groupe V.

Le groupe II (extrait éthéré), repris par l'éther de pétrole, donne une partie insoluble (A) et une partie soluble, (B), de beaucoup la plus abondante. Cette dernière, contrifugée, donne encore une partie insoluble.

La solution claire, qui surnage, versée dans dix fois son volume d'acétone pur, est mise à la glacière pendant vingt-quatre heures. On obtient un précipité abondant que l'on recueille sur le filtre : on a (C).

La solution acétonique est concentrée et mise à la glacière ; la masse blanc jaunâtre obtenue, constitue (D).

Le reste de la solution acétonique qui traverse le filtre, est ensuite complètement desséché. Le précipité, repris par l'alcool bouillant, se trouve complètement dissous. En laissant refroidir, on a au bout de vingt-quatre heures, une partie précipitée, (E) et une partie qui reste dissoute, (F).

La cholestérine, se trouve presqu'en entier, dans la masse E.

Toutes ces substances ainsi isolées, ne sont pas chimiquement pures. On les morcelle encore, qu'il s'agisse de groupe III, IV ou V, en fractions a, b, c, d, en les reprenant successivement, par l'éther de pétrole, l'éther ordinaire, l'alcool froid, l'alcool chaud.

Avec 5 kilogrammes d'organes frais, ou 1 kilogramme de poudre d'ovaire de truie, on obtient les quantités suivantes de lipoïdes :

Groupe I.	12 grammes
Groupe II	72 —
Groupe III	16 —
Groupe IV	4 —
Groupe V	90 —
Total. . .	194 grammes

En débarrassant ces 194 grammes, des matières albuminoïdes (21 grammes), que contiennent surtout les groupes I, II et V, on a exactement 173 grammes de lipoïdes ovariens.

Il y a donc, dans 100 parties d'ovaires de truie frais, 3 gr. 01 de lipoïdes ovariens.

Le groupe V riche en lécithine, contient également une quantité notable de lipoprotéides de la classe de ceux qui ont fait l'objet de travaux intéressants de la part d'André Mayer et Terroine, sous la dénomination de lécithalbumines.

Le lipoïde homo-stimulant de l'ovaire est le lipoïde VDc, c'est-à-dire, cette partie de la poudre d'ovaire soluble dans l'alcool à froid, reprise par l'acétone, puis encore par l'alcool.

C'est un corps de consistance mielleuse, jaune fauve sans odeur, fondant vers 45 à 48°.

B. — Propriétés physiologiques

Injecté à la dose de 1 centimètre cube de la solution huileuse à 2 °/₀ chaque jour, sous la peau de la nuque, à des femelles de lapins *adultes*, le lipoïde de l'ovaire, a donné a Iscovesco les résultats suivants, au bout de quatre-vingt-dix jours de traitement :

FEMELLES	Poids moyen	Capsules	Cœur	Foie	Ovaires	Rate	Reins	Thyroïde	Utérus
Témoins..	2.710	0,136	2,69	36	0,09	0,48	5,90	0,076	0,50
Traitées..	2.750	0,132	2,71	40	0,212	0,53	6,10	0,121	2,12

Poids exprimés en grammes et par kilo d'animal.

On voit que les ovaires, mais surtout l'utérus sont augmentés de volume chez les animaux traités. On note également chez ceux-ci, une légère hypertrophie de la glande thyroïde.

A l'autopsie, les ovaires sont congestionnés ; cette congestion est encore plus accusée sur l'utérus et l'on trouve souvent de véritables hémorragies dans les canaux utérins.

Sur une série de femelles âgées de deux mois, ayant reçu chaque jour pendant deux mois 1 centigramme

de lipoïde ovarien, on note la régularisation et l'accélération de la croissance.

Nos expériences ont porté sur une vingtaine de sujets, mâles et femelles, et se sont poursuivies pendant une durée de trois mois.

Nos sujets pour la plupart, étaient âgés de 2 mois et demi à 3 mois, au début. Nous regrettons, vu la différence parfois assez marquée, dans le poids des organes de lapins de même âge et de même portée, de n'avoir pu garder plusieurs témoins pour un sujet en expérience.

Pendant les deux premiers mois, nous avons injecté 1 centigramme par jour de lipoïde homo-stimulant de l'ovaire, et 2 centigrammes pendant le dernier mois.

Voici d'abord, le protocole de notre expérimentation sur les mâles. Les poids sont exprimés en grammes et par kilo d'animal.

MALES	Poids moy.	Cœu	Encéphale	Foie	Pancréas	Poumons	Rate	Reins	Surrénales	Testicules	Thymus	Thyroïde
Témoins.	1830	2,65	3,93	47	0,50	4,73	0,37	8,25	0,139	1,20	1,15	0,12
Traités...	1520	2,59	5,34	34.5	0,40	4,56	0,33	8,90	0,149	1,51	0,44	0,105

Chez les animaux traités, légère hypertrophie des testicules, atrophie très marquée du thymus.

Lorsque l'action du lipoïde est prolongée, les sujets maigrissent et présentent un peu de parésie du train postérieur.

Les sujets atteints de coccidiose ou d'entérite sont beaucoup plus sensibles à cette action toxique, que les sujets sains. Ceux-ci augmentent de poids beaucoup plus rapidement que les témoins, sous l'action du lipoïde de l'ovaire, mais au début seulement.

En dehors d'une vingtaine de *jeunes femelles* âgées de 2 mois et demi à 3 mois au début de l'expérience, nous avons traités par le lipoïde de l'ovaire, trois femelles pleines. Nous avons aussi soumis aux doses massives, quelques sujets jeunes et adultes.

Voici le protocole des variations de poids chez deux séries de sujets et témoins femelles jeunes.

FEMELLES	Poids au 16 sept.	Poids au 4 oct.	Poids au 20 oct.	Poids au 9 novembre
Première série (9 sujets)				
a) *Traités* (4 sujets)				
Poids total.....	4.760	6.290	7.480	6.270
Poids gagné en 15 jours....	490	1.530	1.190	1.210 (en moins).
Moyenne par sujet.....	122	382	297	302 (en moins).
b) *Témoins* (5 sujets).				
Poids total.....	5.630	7.740	9.340	8.620
Poids gagné en 15 jours...	350	2.110	1.600	720 (en moins).
Moyenne par sujet.....	70	422	320	144 (en moins).
Deuxième série (6 sujets)				
a) *Traités* (3 sujets)				
Poids total.....	—	3.950	4.790	3.830
Poids gagné en 15 jours...	—	1.120	840	960 (en moins).
Moyenne par sujet.....	—	373	280	320 (en moins).
b) *Témoins* (3 sujets)				
Poids total.....	—	3.350	5.440	5.400
Poids gagné en 15 jours....	—	1.050	1.090	40
Moyenne par sujet.....	—	350	363	13

Dans les conditions normales d'expérience, la croissance de nos sujets traités est favorisée dans la première semaine, elle devient ensuite inférieure à celle des témoins.

(La déperdition de poids générale, observée à la fin de l'expérience, est due à une épidémie d'entérite).

De même que pour nos sujets mâles, les femelles traitées longtemps et surtout celles atteintes d'entérite ou de coccidiose, ont subi l'action toxique du lipoïde ovarien ; elles ont perdu de leurs poids et nous avons presque constamment observé chez elle la parésie des membres postérieurs. A l'autopsie, l'utérus et les ovaires avaient subi un degré plus ou moins marqué d'atrophie.

Les tableaux suivants, montrent les modifications apportées dans les organes, par l'action du lipoïde ovarien.

Les poids sont exprimés en grammes et par kilo d'animal.

	Poids moy.	Cœur	Encéphale	Foie	Ovaires	Pancréas	Poumons	Rate	Reins	Surrénales	Thymus	Thyroïde	Utérus
Témoins.	2.114	2,76	3,81	37,10	0,15	0,47	4	0,47	6,65	0,222	1,25	0,075	0,76
Traités..	2.596	2,43	3	40,10	0,13	0,36	3,10	0,37	6,01	0,223	0,45	0,111	0,97

A première vue, il apparait par ces chiffres, que nous sommes très loin des résultats consignés par Isoovesco (voir le tableau page 30) dans ses expériences sur les femelles de lapins *adultes*.

Pour établir les moyennes ci-dessus, nous avons pesé les organes de *l'ensemble* de nos sujets dont quelques uns avaient subi trop longtemps l'action du lipoïde ; d'autres étaient atteints d'entérite ou de coccidiose. Malgré ces conditions défavorables, nous trouvons quand même, une augmentation de 20 °/₀ pour l'utérus des animaux traités sur celui des témoins.

Mais ce qui doit à notre avis retenir l'attention, c'est que *sauf le cas d'intoxication, le corps de l'utérus des sujets traités, ainsi que les cornes utérines, ont été trouvés congectionnés ; et cette congestion, dans la plupart des cas, s'accompagnait d'épanchements sanguins dans la lumière des canaux utérins.*

Maintenant, si nous ne retenons pour l'établissement de nos moyennes, que les animaux sains et arrivés ainsi que leurs témoins à fin d'expérience, en conditions de poids et de santé comparables, nous voyons que nos chiffres se rapprochent un peu plus de ceux donnés par Iscovesco.

FEMELLES	Poids moy.	Cœur	Encéphale	Foie	Ovaires	Pancréas	Poumons	Rate	Reins	Surrénales	Thymus	Thyroïde	Utérus
Témoins.	2.156	2,58	3,58	36	0,088	0,36	4,36	0,41	6,72	0,11	1,02	0,09	0,76
Traités...	2.196	2,92	3,57	38	0,164	0,42	3,70	0,47	7,42	0,16	0,54	0,13	1,10

Chez nos sujets traités le poids par kilo d'animal *l'emporte donc de 86 °/₀ pour les ovaires et de 45 °/₀ pour l'utérus sur les organes des témoins.*

D'autre part, nous notons chez les animaux soumis

à l'action du lipoïde homo-stimulant de l'ovaire, *une domination de poids de 89 °/₀ pour le thymus, tandis que la glande thyroïde augmente de 44 °/₀.*

Les reins et les capsules surrénales sont également excités (45 °/₀ et 44 °/₀).

Nous avons dit que chez les sujets *jeunes*, longtemps traités, ou traités par des doses massives de lipoïde ovarien, nous avions noté la parésie du train postérieur. Nous devons ajouter, de plus, que chez ces animaux parésiés, *nous avons toujours, à l'autopsie, trouvé les ovaires et l'utérus atrophiés.*

En tenant compte de l'état de cachexie plus ou moins avancée, des animaux intoxiqués, il nous a paru, que l'atrophie de l'utérus, précédait celle de l'ovaire ; cette action atrophiante du lipoïde ovarien étant d'autant plus accusée, que les sujets se trouvent en état de moindre résistance, par suite d'entérite ou de coccidiose.

Nous avons tenté de provoquer la parésie et l'atrophie utérine ou ovarienne, en injectant sous la peau de femelles *adultes* des doses énormes de lipoïde ovarien, (2 grammes en quinze jours !) Nous n'avons pas observé de résultat bien net. Les sujets ainsi traités ont perdu 1/17 environ de leur poids ; les capsules surrénales la tyroïde étaient notablement augmentées de volume ; le thymus était atrophié.

Légère parésie des membres postérieurs.

On peut donc dire, que *chez les sujets ayant achevé leur croissance, le lipoïde homo-stimulant de l'ovaire n'est que très faiblement toxique.*

Nous avons aussi, cherché à savoir, quelle était l'action de ce lipoïde sur les femelles pleines.

Les injections, (1 centigramme par jour et par kilo d'animal), ont été pratiquées dès le lendemain de la fécondation.

Voici le protocole d'une de ces expériences particulièrement intéressante parce que la femelle traitée *a mis bas six jours avant terme*, (nos autres sujets traités, ont mis bas à terme), et ensuite, parce que, par une heureuse coïncidence, le sujet traité et le sujet témoin ont eu le même nombre de lapereaux· De plus, les deux mères provenaient d'une même portée et pesaient à très peu près le même poids.

N° 49 (traitée). Fécondée le 6 septembre, a mis bas le 1er octobre 8 lapereaux vigoureux.

	8 sept.	16 sept.	25 sept.	4 oct.	10 oct.	25 oct.	2 nov.	12 nov.
Poids de la mère.....	2.910	2.950	3.050	2.950	2.800	2.730	»	»
Poids de la portée...	»	»	»	»	»	1.810	»	2.840
Moyenne par lapereau.	»	»	»	»	»	228	»	355

N° 31 (témoin). Fécondée le 8 septembre, a mis bas le 7 octobre 8 lapereaux vigoureux.

	8 sept.	16 sept.	25 sept.	4 oct.	10 oct.	25 oct.	2 nov.	12 nov.
Poids de la mère.....	2.840	2.870	3.100	3.660	3.550	2.970	»	»
Poids de la portée...	»	»	»	»	»	1.430	1.568	2.200
Moyenne par lapereau.	»	»	»	»	»	178	196	275

Ainsi donc, de deux femelles provenant de la même portée, de même poids, fécondées à deux jours de distance, celle qui, dès le début de la gestation a reçu tous les jours 1 centigramme de lipoïde homo-stimulant de l'ovaire a donné des lapereaux pesant au vingt-cinquième jour de leur naissance, 50 grammes de plus que ceux de la femelle non traitée. Le fait nous paraît d'autant plus remarquable, que le sujet traité a mis bas six jours avant le terme qui est de trente jours pour les lapins.

Pendant les derniers jours de la gestation et pendant toute la durée de l'allaitement, *les glandes mammaires de notre sujet traité présentaient un développement anormal et étaient gorgées de lait.* Ces phénomènes n'ont pas échappé à l'attention de l'homme chargé de la nourriture de nos animaux. Nous les avons observés également, chez deux autres femelles pleines traitées et qui ont mis bas à terme. Et ceci suffirait à expliquer la différence de poids avec les portées des témoins. Nous n'avons pas osé touché aux sujets nouveaux-nés car on s'expose à voir la mère les abandonner. Mais il serait intéressant de peser dès la mise bas, les portées des su-

jets traités et celles des témoins. Si cette différence se trouvait être en faveur des premières, on pourrait peut-être en conclure, que celles-ci ont bénéficié de matériaux nutritifs plus abondants, fournis par un utérus augmenté de volume sous l'action du lipoïde ovarien injecté?

En résumé : les expériences d'Iscovesco, les nôtres paraissent établir l'action directe de la sécrétion interne de l'ovaire sur le centre nutritif médullaire de l'appareil utéro-ovarien. L'action du lipoïde de l'ovaire sur l'utérus peut s'expliquer par la contiguïté des centres nutritifs utérin et ovarien. La parésie observée chez certains de nos sujets traités très longtemps ou à doses massives, montre bien que cette excitation peut se propager à un territoire plus étendu encore de la moelle et y provoquer l'irritation et l'épuisement nerveux.

Nous avons montré, qu'en dehors de la thyroïde, les capsules surrénales étaient hypertrophiées chez les sujets jeunes soumis à l'action du lipoïde de l'ovaire. Celui-ci provoque encore l'augmentation de la sécrétion lactée chez les femelles en état de gestation ou qui allaitent.

Chez tous nos sujets traités le thymus est très notablement diminué de poids par rapport à celui des animaux témoins.

Sur les lapins jeunes, l'action toxique du lipoïde de l'ovaire se traduit par l'amaigrissement, l'atrophie des ovaires et de l'utérus, qui accompagne toujours un état

parétique plus ou moins marqué des membres postérieurs. Il faut des doses énormes de lipoïde pour provoquer ces phénomènes chez des sujets adultes.

Nous donnons ici, les procès-verbaux de celles de nos autopsies qui présentent quelque intérêt. Nous les faisons suivre :

D'un tableau général de nos pesées d'organes.

D'un tableau indiquant les poids comparatifs des organes de quelques sujets, traités et témoins, *mâles*.

D'un tableau où sont consignés les poids comparatifs des organes de quelques sujets, traités et témoins, *femelles*, qui n'étaient atteints d'aucune affection susceptible de fausser les résultats de l'expérimentation.

Autopsies

N° 7 (traité), sacrifié le 11 novembre. Poids : 2.030 grammes. — Sujet ayant reçu 1 gr. 23 de lipoïde ovarien du 1er septembre au 11 novembre, dont 0 gr. 50 dans les cinq derniers jours.

Congestion très intense de l'utérus et du réseau vasculaire péri-ovarien.

Épanchement sanguin le long des deux cornes utérines.

N° 21 (témoin), sacrifié le 11 novembre. Poids : 2.080 grammes. — Le réseau vasculaire utéro-ovarien est assez développé mais beaucoup moins que chez le sujet précédent.

Les cornes utérines sont légèrement congestionnées.

	Gr.
Ovaires du sujet traité.	0,39
Ovaires du témoin	0,10
Utérus du sujet traité	1,205
Utérus du témoin	0,615

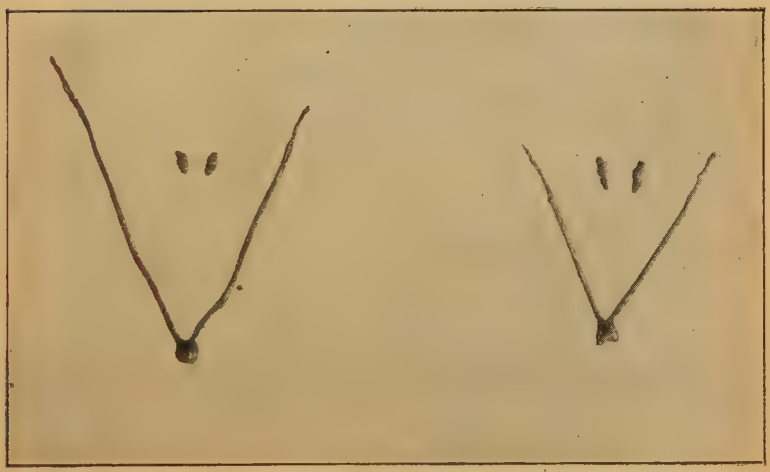

Figure 1. — Utérus et ovaires des sujets n°s 7 et 21.

N° 8 (traité), sacrifié le 12 novembre. Poids : 1.770 grammes. — A reçu du 1er septembre au 12 novembre 1 gr. 26 de lipoïde ovarien, dont 0 gr. 50 dans les cinq derniers jours.

Les réseaux vasculaires utérin et ovarien sont très développés.

Épanchement sanguin dans la corne utérine gauche.

N° 24 (témoin), sacrifié le 12 novembre. Poids : 1.750 grammes. — Les organes génitaux sont normaux.

	Gr.
Ovaires du sujet traité	0,14
Ovaires du témoin	0,10
Utérus du sujet traité	0,96
Utérus du témoin.	0,32

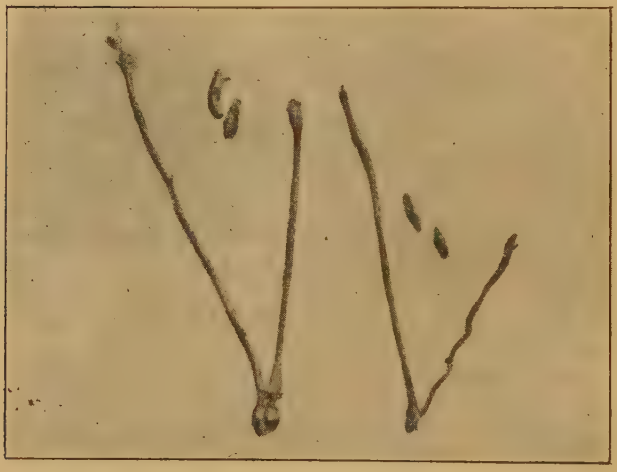

Fig. 2. — Utérus et ovaires des sujets n°s 8 et 24

N° 20 (traité), sacrifié le 15 décembre. Poids : 2.050 grammes. — Du 1er septembre au 15 décembre 1913, 1 gr. 31 de lipoïde de l'ovaire.

Utérus très congestionné.

Cornes utérines hémorragiques.

N° 36 (témoin), sacrifié le 15 décembre. Poids : 1.850 grammes. Organes génitaux normaux.

	Gr.
Ovaires du sujet traité	0,13
Ovaires du témoin	0,13
Utérus du sujet traité	0,97
Utérus du témoin.	0,57

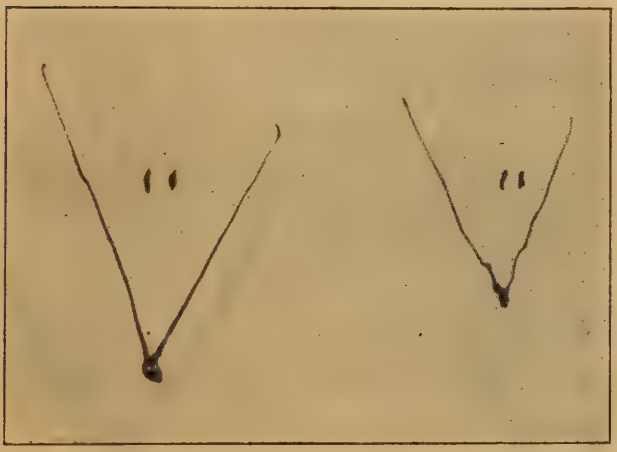

Fig. 3. — Utérus et ovaires des sujets n°s 20 et 36

N° 49 (traité), sacrifié le 17 décembre. Poids : 2.960 grammes. — Femelle fécondée le 6 septembre ; a mis bas le 1er octobre. Du 1er septembre au 16 décembre a reçu 1 gr. 16 de lipoïde. Allaitait le jour où elle a été sacrifiée.

A l'autopsie, les glandes mammaires sont gorgées de lait. L'utérus est gros, fortement congestionné, lie de vin ; il n'a pas terminé son involution.

N° 18 (témoin), sacrifié le 19 décembre. Poids : 3.080 grammes. — Femelle fécondée le 8 septembre, a mis bas le 7 octobre.

A cessé d'allaiter le 15 novembre.

Utérus n'ayant pas terminé son involution, congestionné.

	Gr.
Ovaires du sujet traité	0,61
Ovaires du témoin	0,50
Utérus du sujet traité	8,04
Utérus du témoin.	6,17

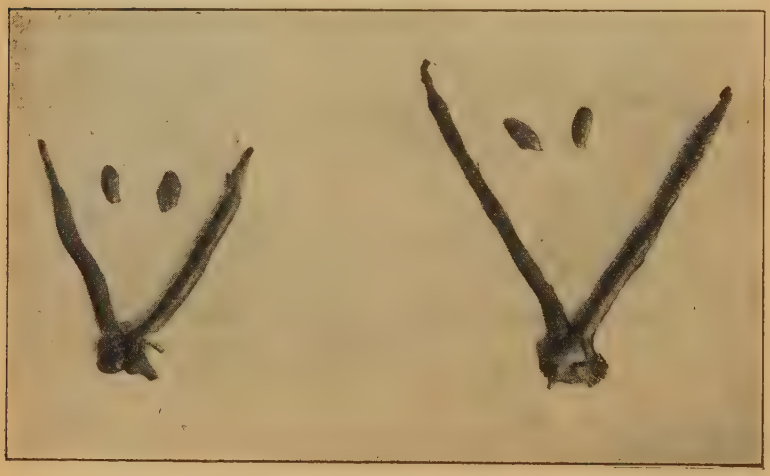

Fig. 4. — Utérus et ovaires des sujets n°s 49 et 18.

N° 22 (traité), sacrifié le 15 novembre. Poids : 1.490 grammes. — A reçu 1 gr. 40 de lipoïde en soixante-quatorze jours dont 0 gr. 30 dans les trois derniers jours.

A présenté de la parésie des membres postérieurs et a perdu 200 grammes en quinze jours.

A l'ouverture du petit bassin, on trouve un utérus exsangue, atrophié.

Kyste coccidien de la grosseur d'un haricot, dans le vagin. Les deux ovaires sont kystiques.

Ovaires et utérus pèsent ensemble : 0 gr. 38.

N° 50 (traité), sacrifié le 19 décembre. Poids : 1.830 grammes. — Femelle adulte au début de l'expérience.

Du 11 novembre au 19 décembre a reçu 2 gr. 04 de lipoïde a perdu 200 grammes de son poids dans cet intervalle.

L'utérus ainsi que la plupart des organes sont atrophiés.

L'animal a présenté à la fin de la première semaine, une légère parésie des membres postérieurs qui s'est beaucoup atténuée par la suite.

Les ovaires pèsent ensemble : 0 gr. 13 et l'utérus 0 gr. 42. (Chez une femelle témoin de même âge et de même poids nous avons trouvé : 0 gr. 16 pour les ovaires et 0 gr. 77 pour l'utérus).

N° 51 (traité), sacrifiée le 22 décembre. Poids : 2.170 grammes. — Femelle adulte, ayant eu une portée en juillet.

Du 25 novembre au 5 décembre a reçu 1 gr. 25 de lipoïde. A perdu dans cet intervalle 270 grammes, mais n'a jamais présenté de phénomènes parétiques.

Du 5 au 23 décembre reçoit 0 gr. 38 de lipoïdes et augmente de 320 grammes.

A l'autopsie, grappe de coccidies appendue à une frange épiploïque.

	Gr.
Utérus	1,42
Ovaires	0,52

N° 16 (traité), sacrifié le 23 décembre. Poids : 2.010 grammes. — Du 8 septembre au 12 novembre a reçu 1 gr. 06 de lipoïde. Croissance normale.

Du 4 au 23 décembre on injecte 1 gr. 80 de lipoïde. Légère parésie du train postérieur, mais l'animal augmente de 200 grammes.

A l'ouverture du petit bassin, utérus exsangue, atrophié ; il pése 0 gr. 55. Les ovaires pèsent ensemble : 0 gr. 39.

N° 26 (traité), sacrifié le 23 décembre. Poids : 1.850 grammes. — Sujet rachitique qui s'est mal développé.

Du 8 septembre au 12 novembre a reçu 1 gr. 06 de lipoïde.

Du 4 au 23 décembre reçoit 1 gr. 80 de lipoïde. Légère parésie des membres postérieurs. L'animal a gagné 340 grammes.

A l'autopsie, l'utérus est exsangue ; il pèse 0 gr. 60. Les ovaires pèsent ensemble, 0 gr. 27.

**Pesées (*T*

	Poids initial	Poids au 10 oct.	Poids au	Cœur	Foie	Ovaires	Po
N° 1. Mâle (Traité)	1.000	1.800	5 nov. 1 800	5,20	57,30	»	
N° 2. Mâle (Témoin)	1.000	1.750	5 nov. 1.790	4,80	75	»	
N° 3. Mâle (Témoin)	1.150	1.830	10 nov. 1.980	5,20	72	»	
N° 5. Femelle (Témoin)	900	1.300	12 nov. 1.460	4,10	61	0,095	4
N° 7. Femelle (Traitée)	1.290	2.000	11 nov. 2.030	4,50	71	0,39	
N° 8. Femelle (Traitée)	1.000	1.620	12 nov. 1.770	5,20	74	0,14	
N° 9. Mâle (Témoin)	850	1.270	4 nov. 1.680 légère coccidiose	4,50	89	»	
N° 11. Mâle (Témoin)	950	1.440	4 nov. 1.870	5	106	»	
N° 12. Mâle (Traité)	700	1.180	4 nov. 1.230	3	48,50	»	2 hé
N° 14. Mâle (Traité)	820	1.200	4 nov. 1.250	3,50	49,50	»	
N° 16. Femelle (Traitée)	1.030	1.300	23 déc. 2.010	7	81	0,39	
N° 18. Femelle (Témoin)	1.070	1.630	19 déc. 2.020	5,50	76	0,16	

Poids indiqués en gramm

l).

	Reins	Surré-nales	Testicules	Thyroïde	Utérus	Thymus	Encé-phale	Pancréas
	14,50	0,21	3,82	0,27	»	0,75	8,50	0,66
	12,50	0,26	4,55	0,22	»	1,32	6,70	0,83
	15,50	0,305	4,47	0,22	»	0,795	7,50	1,04
	10,25	0,18	»	0,155	0,52	1,30	8,20	0,77
	15	0,325	»	0,145	1,205	0,43	7,70	0,75
	14	0,25	»	0,295	0,96	0,29	7	0,97
	12	0,25	1,785	0,23	»	3	6,50	0,75
	16,50	0,21	2,05	0,24	»	2,30	8,10	0,71
	10	0,155	1,02	0,10	»	»	8	0,50
	11,20	0,165	0,68	0,12	»	0,57	7	0,48
	16	0,59	»	0,53	0,55	0,59	8,50	1,95
	16,50	0,27	»	0,15	0,77	1,44	6,50	0,68

pairs sont pesés ensemble

Pesées (*T*

	Poids initial	Poids au 10 oct.	Poids au	Cœur	Foie	Ovaires	Po
N° 19. Femelle (Témoin)	1.430	1.850	13 nov. 2.090	6	80	0,115	
N° 20. Femelle (Traitée)	1.030	1.520	15 déc. 2.050	6,10	80	0,13	
N° 21. Femelle (Témoin)	1.250	1.880	11 nov. 2.080	4,85	85	0,10	
N° 22. Femelle (Traitée)	950	1.470	15 nov. 1.490 légère coccidiose	4,70	53	ensemble avec l'utérus kystiques 0,38	
N° 24. Femelle (Témoin)	1.020	1.530	12 nov. 1.750	5,20	69	0,10	
N° 25. Femelle (Témoin)	1.400	1.780	15 nov. 2.270	5,50	90	0,19	
N° 26. Femelle (Traitée)	750	1.000	23 déc. 1.850	6,80	64	0,27	1
N° 28. Mâle (Traité)	1.070	1.770	11 nov. 1.820 légère coccidiose	4,70	63	»	
N° 29. Femelle (Témoin)	830	1.350	13 nov. 1.580	3,30	75	0,13	
N° 31. Femelle (Témoin) a mis bas le 7 oct.	2 870	3.550	17 déc. 3.080	7,50	99	0,50	1
N° 35. Femelle (Traitée)	1.080	1.420	13 nov. 1.480 (entérite)	4,30	55,50	0,10	
N° 36. Femelle (Témoin)	920	1.390	15 déc. 1.850	4,80	64	0,57	
N° 43. Mâle (Traité)	1.280	1.800	6 nov. 1.650 (entérite)	4	55	»	
N° 49. Femelle (Traitée) a mis bas le 1er oct.	2.950	2.800	17 déc. 2.960	7,80	120	0,61	1

éral) suite

Rate	Reins	Surrénales	Testicules	Thyroïde	Utérus	Thymus	Encéphale	Pancréas
71	12,20	0,245	»	0,17	0,34	0,43	9	1,30
98	13	0,325	»	0,31	0,98	1,90	8,90	0,55
105	13	0,24	»	0,115	0,615	1,115	8	0,685
415	10.20	0.31	»	0,23	et ovaires 0,38	0,65	8,50	0,40
63	10,40	0,22	»	0,22	0,32	2,50	8,80	0,43
28	14	0,45	»	0,17	1,45	4,50	9	0,95
19	13,50	0,60	»	0,47	0,60	2,49	7,80	1,12
595	11,30	0,29	2,38	0,24	»	0,895	8,50	0,71
61	10,80	0,23	»	0,165	0,58	1,50	7	0,53
9	22,20	1,16	»	0,185	6,17	4,12	7,20	1,28
8	10,50	0,34	»	0,24	0,16	0,255	8,50	0.83
8	10,70	0,32	»	0,17	0,57	1,84	8,10	0,83
6	12,50	0,38	3,67	0,18	»	0,70	9	0,55
4	24,50	1,27	»	0,25	8,04	2,70	7,70	1,61

Tableau *(les organes pairs ont été pesés ensemble)*

Mâles	Poids initial	Poids au 10 oct.	Poids au	Cœur	Encéphale	Foie	Pancréas	Poumons	Rate	Reins	Surrénales	Testicules	Thymus	Thyroïde
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
N° 12 (traité)....	700	1.180	4 nov. 1.230	3	8	48,50	0,50	7,50 les 2 bases sont hépatisées	0,32	10	0,155	1,02		0,10
N° 9 (témoin)....	850	1.270	4 nov. 1.680 coccidiose légère (entérite)	4,50	6,50	89	0,75	7	0,45	12	0,25	1,785	3	0,23
N° 14 (traité	820	1.200	4 nov. 1.250 (entérite)	3,50	7	49,50	0,48	5,20	0,34	11,20	0,165	0,68	0,57	0.12
N° 11 (témoin)...	950	1.440	4 nov. 1.870	5	8,10	106	0,71	9	0,92	16,50	0,21	2,05	2,30	0,24
N° 1 (traité).....	1.000	1.800	5 nov. 1.800 (entérite)	5,20	8,50	57,30	0,66	8,60	0,56	14,50	0,21	3,82	0,75	0,27
N° 2 (témoin)....	1.000	1.750	5 nov. 1.790 (entérite)	4,80	6,70	75	0,83	5,10	0,59	12,50	0,26	4,55	1,32	0,22
N° 43 (traité)....	1.280	1.800	6 nov. 1.650 (entérite)	4	9	55	0,55	6,50	0,76	12,50	0,38	3,67	0,70	0,18
N° 3 (témoin)....	1.150	1.830	10 nov. 1.980	5,20	7,50	72	1,04	7,70	0,67	15,50	0,305	4,47	0,795	0,22

Tableau (*les organes pairs ont été pesés ensemble*)

Femelles	Poids initial	Poids au 10 oct	Poids au	Cœur	Encéphale	Foie	Ovaires	Pancréas	Poumons	Rate	Reins	Surrénales	Thymus	Thyroïde	Utérus
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
N° 7 (traitée)	1.290	2.000	11 nov. 2.030	4,50	7,70	71	0,39	0,75	7,25	0,83	15	0,325	0,43	0,145	1,205
N° 21 (témoin)	1.250	1.880	11 nov. 2.080	4,85	8	85	0,10	0,685	7,50	1,105	13	0,24	1,115	0,115	0,615
N° 8 (traitée)	1.000	1.620	12 nov. 1.770	5,20	7	74	0,14	0,97	5,60	0,77	14	0,25	0,29	0,295	0,96
N° 24 (témoin)	1.020	1.530	12 nov. 1.750	5,20	8,80	69	0,10	0,43	6,30	0,63	10,40	0,22	2,50	0,22	0,32
N° 20 (traitée)	1.030	1.520	15 déc. 2.050	6,10	8,90	80	0,13	0,55	8,40	0,98	13	0,325	1,90	0,31	0,97
N° 36 (témoin)	920	1.390	15 déc. 1.850	4,80	8,10	64	0,13	0,83	8,80	0,72	10,70	0,32	1,84	0,17	0,37
N° 49 (traitée) (a mis bas le 1er oct.).	2.950	2.800	17 déc. 2.960	7,80	7,70	120	0,61	1,61	11,40	1,54	24,50	1,27	2,70	0,25	8,04
N° 31 (témoin) (a mis bas le 1er oct.).	2.870	3.550	3.080	7,50	7,20	99	0,50	1,28	10,50	1,19	22,20	1,16	4,12	0,185	6,17
N° 51 (traitée) (traitée à doses massives)	24 nov. 2.120	10 déc. 1.850	22 déc. 2.170	5,50	8	82	0 52	0,80	8	1,10	15	0,66	0,65	0,45	1,42
N° 18 (témoin)	1.830	1.990	19 déc. 2.020	5,50	6,50	76	0,16	0,68	14	0,88	16,50	0,27	1,44	0,15	0,77

C. — Insuffisance ovarienne. Opothérapie ovarienne.

On sait que F. Jayle a le premier, dès 1895 essayé des suc et poudre d'ovaires, contre les troubles survenant à la suite de la castration (1).

En 1897, cet auteur, donnait de l'insuffisance ovarienne, une description à laquelle on n'a guère ajouté. Nous lui empruntons la citation suivante :

« L'ovaire secrète une substance qui agit sur le sys-
« tème sympathique ; à l'état normal, cette sécrétion a
« surtout lieu au moment de la ponte, périodiquement ;
« et, agissant sur les vaso-dilateurs de l'utérus, elle dé-
« termine le flux menstruel.

« Ce flux menstruel, par sa périodicité, a pour consé-
« quence de créer un état tout particulier du système
« vaso-moteur féminin, état qui ne saurait se modifier
« brusquement sans encombre (2). »

Depuis que ces lignes ont été écrites, les faits cliniques et opératoires semblent être toujours venus confirmer la conception de Jayle.

1. F. Jayle. Opothérapie ovarienne dans la ménopause post-opératoire et la ménopause naturelle. *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1898, p. 239.

F. Jayle. Opothérapie contre les troubles consécutifs à la castration chez la femme. *Presse méd.*, n° 38, 1898.

F. Jayle. Opothérapie ovarienne contre les troubles attribués à une hypofonction de la glande ovarienne. *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1898, p. 649.

2. F. Jayle. Effets physiologiques de la castration chez la femme. *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, mai-juin, 1897.

Cependant, la théorie de l'insuffisance ovarienne n'a pas été acceptée par tous.

Pour Tuffier (1), les troubles attribués a un fonctionnement déficient de l'ovaire, relèveraient en réalité, du fait que la menstruation est viciée ou absente. Cette assertion, est étayée principalement, par les deux arguments suivants :

1° Les troubles de la ménopause, surviennent très souvent chez des femmes dont les ovaires sont sains.

2° Des greffes ovariennes, pratiquées sur des femmes castrées, n'ont pas empêché l'apparition des troubles attribués à l'absence des ovaires. Ces troubles sont donc bien dus à la rétention dans l'organisme de produits toxiques qui normalement sont déversés à l'extérieur avec le sang des règles.

Mais alors, comment expliquer que l'on obtienne fréquemment, comme, nous le verrons, la guérison ou l'atténuation des troubles de la ménopause artificielle ou naturelle, par l'opothérapie ovarienne ou tyroïdienne ? Faut-il admettre, que la poudre d'ovaires, le lipoïde ovarien, la thyroïdine, neutralisent les produits toxiques retenus dans l'organisme par manque de déplétion menstruelle, soit directement, soit en provoquant ailleurs, la sécrétion de substances neutralisantes ?

Ou encore, faut il concevoir, pour concilier la théorie utérine et la théorie ovarienne, que normalement, l'ovaire sécrète une substance neutralisante capable d'empêcher l'action des poisons dont une partie s'élimine avec le

1. Tuffier.

flux cataménial ? Ceux-ci, retenus dans l'organisme en plus grande quantité inhiberaient chez les femmes ménopausées, la sécrétion ovarienne immunisante. On comprendrait dès lors, et l'origine utérine primitive des troubles et l'efficacité de la médication par les produits ovariens.

D'autre part, s'il est vrai que l'on observe les troubles de la ménopause chez des malades dont les ovaires paraissent sains, ne voit-on pas, en revanche, nombre de femmes, traverser sans aucune incommodité la période du retour d'âge ?... Et puis, de ce qu'un ovaire paraît sain, ou a été trouvé normal macroscopiquement ou histologiquement, est-on en droit d'en inférer que cet ovaire est ou a été *suffisant* dans sa sécrétion interne?

Chrobak avait pensé que si les troubles observés à la suite de l'ablation des ovaires, reconnaissent pour cause l'absence de ces glandes, on devait essayer de prévenir ces phénomènes morbides en pratiquant des greffes ovariennes. Tuffier, greffa sous la peau de femmes castrées, des ovaires et vit que les symptômes d'insuffisance ovarienne survenaient quand même. Il en tira argument contre la théorie de l'origine ovarienne des troubles, dans la ménopause artificielle ou naturelle.

Or, on connait aujourd'hui, que les organes greffés se résorbent après un temps plus ou moins long. Des autopsies ont été publiées qui ne laissent aucun doute à cet égard, pour ce qui regarde également les ovaires.

D'expériences déjà anciennes sur les animaux, Jayle avait tiré la même conclusion.

Admettons, d'ailleurs, que les ovaires greffés ne subissent aucune résorbtion. Est-il possible de certifier que des organes énervés, arrachés de leur centre trophique et nutritif, ne soient en rien modifiés quand à leur fonction endocrine?

Les partisans de la théorie ovarienne, invoquent encore à l'appui de leur thèse, les résultats fournis par l'opothérapie. Ceux-ci sont consignés dans de nombreux travaux parmi lesquels nous nous contenterons de mentionner la thèse de Lissac, celle de Gomès, les articles déjà cités, de Jayle, ceux d'Iscovesco, sur les lipoïdes ovariens.

On ne compte plus, en effet, les observations de malades guéris ou améliorés par l'opothérapie ovarienne ; mais la difficulté commence lorsqu'il s'agit d'en expliquer l'action.

Et d'abord, dès les débuts de la nouvelle médication, on constate que : « L'opothérapie ovarienne peut être « suivie d'un échec complet dans certains cas où elle « semblait cependant indiquée, sans qu'il soit possible « de donner une bonne explication de cette ineffica- « cité (1). »

Les travaux plus récents de Léopold Lévi (2), tout en leur portant quelque clarté, ont modifié les notions

1. F. Jayle. *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1898.

2. Léopold Lévi et H. de Rotschild. *La petite insuffisance thyroïdienne et son traitement.*

Études et nouvelles études sur les glandes à sécrétion interne.

classiques sur l'insuffisance ovarienne. Celle-ci, d'après les nouvelles données, serait souvent secondaire à l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde.

D'une façon générale, la viciation d'une fonction glandulaire, retentirait pour ainsi dire constamment sur le fonctionnement d'une ou plusieurs autres glandes (réaction d'instabilité fonctionnelle de Léopold Lévi). Et cette réaction secondaire se manifesterait selon un mode inverse. C'est-à-dire que, si la glande thyroïde se trouve en hyperfonctionnement, on observerait une hypofonction dans l'ovaire, dont les effets se traduiraient par de la dysménorrhée ou de l'aménorrhée. Si au contraire, la sécrétion thyroïdienne est déficiente, l'activité ovarienne serait exagérée, conséquence : congestion ovarienne, et par action réflexe sur l'utérus, ménorragie ou métrorragie.

Si les troubles dans la sécrétion ovarienne sont primitifs, ils détermineraient de la même façon « l'instabilité fonctionnelle thyroïdienne ».

D'ailleurs, la plupart des symptômes dits d'insuffisance ovarienne, sont des phénomènes relevant de l'action du sympathique (sueurs, érythrose faciale congestive, palpitations, céphalées, congestions viscérales, etc...)

Partant de ces données quelques gynécologues, dont Siredey, administrent la thyroïdine dans les cas qui paraissent dépendre d'un mauvais fonctionnement de l'ovaire. Les résultats seraient tout à fait satisfaisants.

Nous avons vu à l'hôpital Broca, une femme atteinte d'une cystite, que par élimination, on avait rattachée au syndrome hypo-ovarien ; tous les traitements avaient

échoué, y compris les injections de lipoïde de l'ovaire. Quelques cachets de thyroïdine firent disparaître complètement les phénomènes douloureux !

Une autre malade, présentant exactement les mêmes symptômes, fut guérie par l'extrait hypophysaire dont on lui injecta en tout quatre ampoules !

Nous avons voulu par ces quelques lignes, montrer combien les données encore incertaines de nos connaissances en matière de pathologie glandulaire, rendent délicate la pratique de l'opothérapie ovarienne.

Nous verrons, en parlant des indications de cette médication qu'il ne sera pas toujours facile de faire le départ des troubles primitifs. Le diagnostic ne sera souvent éclairé que par l'efficacité de l'agent thérapeutique employé. *Naturam morborum, curationes ostendunt.*

D. — Mode d'action du lipoïde ovarien.

Claude Bernard, parlant de la *sécrétion interne* de certaines glandes telles que le foie, la rate, la thyroïde, les ganglions lymphatiques, dit :

« Il est hors de doute que ces organes modifient le « sang et qu'il se rencontre, dans le sang qui en sort, « des produits qui ne s'y trouvaient pas à l'entrée. On « peut donc considérer que c'est l'union de toutes ces

« sécrétions internes qui constituent le sang qu'on de-
« vrait selon moi considérer comme une véritable sécré-
« tion interne (1). »

A cette conception de Claude Bernard, Brown-Séquard, quarante ans plus tard, ajoute une notion nouvelle, celle de la spécificité des produits des sécrétions internes : « Ces produits solubles spéciaux pénètrent « dans le sang et viennent influencer, par l'intermé-
« diaire de ce liquide, les autres cellules ou éléments
« anatomiques de l'organisme. Il en résulte que les di-
« verses cellules de l'économie sont ainsi rendues soli-
« daires les unes des autres et par un mécanisme autre
« que celui des actions du système nerveux. »

Par l'expérimentation sur les animaux, nous avons montré, après Iscovesco, qu'on pouvait constater des modifications macroscopiques appréciables apportées à l'ovaire et à l'utérus par l'action du lipoïde ovarien ; mais nous avons vu également que l'action spécifique de ce lipoïde, s'étendait encore aux appareils glandulaires en symbiose humorale avec la glande ovarienne.

Cette excitation des fonctions glandulaires synergiques, est justement caractéristique des substances que depuis Starling on désigne sous le nom d'*hormones*.

Le lipoïde de l'ovaire, déversé dans le courant sanguin, va-t-il influencer directement les cellules des orga-

1. Claude Bernard. *Les liquides de l'organisme*, 1852, tome II, p. 408.

nes en symbiose humorale avec l'ovaire, où se porte-t-il sur les centres médullaires de ces organes ?

Si nous nous reportons aux phénomènes observés sur nos animaux de laboratoire, nous voyons que le lipoïde ovarien produit d'abord une hypertrophie de l'ovaire, de l'utérus, des capsules surrénales et de la thyroïde. Si les doses sont élevées et longtemps continuées, des troubles parétiques apparaissent qui témoignent d'une irritation de cette partie de la moelle où se trouvent sans doute les centres nutritifs des organes génitaux. A ce moment, si l'on sacrifie l'animal en expérience, on trouve les ovaires et l'utérus atrophiés. Il semble donc que le lipoïde ovarien soit susceptible d'agir :

1° Par une action excitatrice sur la sécrétion interne ;

2° Par une action irritative sur les centres médullaires nutritifs ;

3° Par une action d'épuisement nerveux de ces mêmes centres à la suite d'une action irritative trop violente ou trop prolongée.

Iscovesco pense que : « ... les centres médullaires « présentent des compositions chimiques suffisamment « différentes les unes des autres pour que les coeffi- « cients de solubilité des lipoïdes des différents organes « dans les centres soient assez différents pour pouvoir « être fixés électivement. »

« Chaque centre médullaire », ajoute Iscovesco, « dis- « sout beaucoup plus facilement le lipoïde homo-stimu- « lant provenant de l'organe qui est régi par ce centre « médullaire même. Il y a donc là une sorte de méca-

« nisme auto-régulateur, à la base duquel se trouvent « des différences physico-chimiques entre les différents « centres médullaires. »

En ne dépassant pas 1 centigramme de lipoïde ovarien injecté par jour et par kilogramme d'animal, nous avons toujours vu les réseaux vasculaires péri-ovarien et péri-utérin acquérir un volume double ou triple de celui qui existe à l'état normal. Au point de vue des indications thérapeutiques, ce fait est à retenir.

E. — Observations

Observation I (personnelle)

Mme Th..., 37 ans.

Nous voyons cette malade en mars 1913. Elle se plaint de très violents maux de tête survenant dix à douze jours avant le moment de ses règles absentes (hystérectomie subtotale pratiquée en 1903 à l'hôpital Goüin).

La malade nous apprend, que réglée à 16 ans ses époques ont toujours été douloureuses. Elles duraient deux ou trois jours, étaient peu abondantes et claires.

En 1898, elle commence à souffrir du ventre, des deux côtés, elle a des pertes jaunes, verdâtres. Pas de métrorragies.

Le 16 décembre 1903, elle est opérée à l'hôpital Goüin par Bonamy.

Laparatomie sous-ombilicale.

Utérus petit; présente au niveau des deux cornes deux indurations de la grosseur d'une petite bille.

Les ligaments larges sont légèrement infiltrés, trompes volumineuses avec adhérences remplies de liquide aqueux, molles, ce qui explique qu'on ne pouvait que difficilement les sentir.

Hystérectomie subtotale, par le procédé de Richelot.

La muqueuse utérine est infectée ; drainage ; mèche ; trois plans.

Après l'intervention, l'état de santé de la malade est très satisfaisant pendant deux ans. Elle a augmenté de 8 kilogrammes. Puis sont survenues progressivement, les troubles dont elle se plaint depuis huit ans : céphalée frontale avec exacerbation nocturne, débutant chaque mois, une dizaine de jours avant l'apparition d'un léger suintement du col, qui remplace les règles.

Dans l'intervalle, la moindre fatigue, provoque la céphalée et oblige la patiente à s'aliter. En fait, celle-ci n'a dans son mois que quelques jours de bien-être relatif.

Pendant les accès les globes oculaires sont douloureux, les conjonctives injectées ; il y a de l'érythrose faciale. Quelques nausées : rachialgie peu accusée ; épistaxis fréquentes ; bouffées de chaleur avec légère transpiration ; palpitations ; sensation de pesanteur et somnolence après les repas ; grande faiblesse générale. Le sommeil est bon.

Ces troubles rendent l'existence intolérable à la malade, dont le caractère s'est modifié. Elle est devenue nerveuse, irritable. Elle est découragée par la persistance de ces symptômes qui durent depuis si longtemps ; elle a des idées noires et songe au suicide.

Elle a pris de l'ocréïne, de l'ovogénine. Pendant quelques mois la poudre d'ovaire a notablement atténué la céphalée et les bouffées de chaleur, mais par la suite, l'action de ce produit s'est trouvée épuisée.

Au moment de l'examen (mars 1913) le pouls est à 80-85 irrégulier. La tension prise au Pachon donne : Mx : 16, Mm : 9.

Dans les derniers jours de mars, en pleine crise périodique, nous commençons une première série de piqûres (tous les deux jours, un centimètre cube de solution huileuse à 2 °/₀ de lipoïde ovarien dans les muscles de la région fessière).

Dès la cinquième injection les maux de tête se sont à tel point atténués que la malade peut impunément sortir pour ses courses et vaquer à ses occupations, ce qu'elle ne pouvait faire auparavant sans voir reparaître la céphalée.

Après un arrêt de huit jours nous pratiquons une nouvelle série de 12 injections.

Tous les troubles ont disparu.

La malade a perdu 3 kilogrammes. Elle est transformée, tant au physique qu'au point de vue psychique.

Le visage est reposé ; le teint clair.

Le pouls est à 74, régulier.

Au Pachon on note Mx. 15, Mm. 9.

Jusqu'en septembre, c'est-à-dire pendant cinq mois, état de santé parfait.

A ce moment, quelques maux de tête légers accompagnés de bouffées de chaleur et de palpitations, nous ramènent la malade, qui, craignant de recommencer à souffrir comme avant, réclame la reprise du traitement.

Nous pratiquons 10 injections de lipoïde ovarien et nous ne revoyons la malade qu'en mars 1914.

Elle nous dit que le mois dernier, elle a souffert de la tête comme autrefois, pendant dix jours avant ses époques. Elle a eu en même temps, des bouffées de chaleur, des palpitations ; le sommeil a été mauvais, entrecoupé de cauchemars.

Elle vient dix jours avant le moment où elle attend ses règle et nous prie de commencer de suite les piqûres parce qu'elle est persuadée ainsi, de ne pas souffrir ce mois-ci. Le traitement cette fois encore justifie la confiance de la malade.

Observation II (personnelle).

Mme Pel.., 29 ans.

Réglée à l'âge de 16 ans. Menstruation normale, non douloureuse, durant quatre à cinq jours, assez abondante, sans caillots.

Mariée à 18 ans, cette femme n'a jamais été enceinte.

En 1904 elle est traitée par des lavages vaginaux et vésicaux au permanganate de potasse pour des pertes jaunâtres avec mictions douloureuses et fréquentes ; les urines étaient troubles.

Quelques mois après ce traitement, débutent des accidents annexiels qui en mai 1908, nécessitent une intervention chirurgicale : (hystérectomie subtotale pratiquée par Second).

Quinze mois après cette opération, la malade, son état général étant d'ailleurs satisfaisant, commence à souffrir de maux de tête, deux ou trois jours par mois. Puis apparaît le cortège des symptômes classiques : bouffées de chaleur, vertiges, palpitations, troubles gastro-intestinaux se manifestant par de la dyspepsie et une constipation opiniâtre.

Tous ces symptômes sont exagérés à l'approche du moment des règles absentes mais se manifestent pour ainsi dire sans rémission durant tout le mois.

En 1910 le caractère de la malade a complètement changé. Elle a des idées noires, des crises de larmes sans motif ; elle est

dans un état d'irritation perpétuelle. Sentiment d'oppression. Sommeil agité. Au réveil la malade est épuisée, sans volonté et sans force pour accomplir ses occupations de ménagère.

La mémoire est très diminuée, la vue affaiblie.

A la suite de discussions et de difficultés journalières avec son mari, la malade quitte le domicile conjugal et rentre dans sa famille en Bretagne, où elle est traitée par le bromure et les médicaments novins. Son état psychique devient tel, qu'il est question de la faire interner. Redoutant cette éventualité, la malade quitte sa famille et retourne à Paris (fin 1912).

Nous la voyons dans les premiers jours de janvier 1913. Nous nous trouvons en présence d'une jeune femme d'apparence vigoureuse ; le teint est couperosé, les traits sont tirés, les yeux cerclés de bistre.

Réflexes intacts. *Aucun stigmate d'hystérie.*

Pouls à 88 irrégulier. Le lobe gauche de la thyroïde est légèrement hypertrophié.

Au 13 janvier, nous pratiquons une première injection de lipoïde ovarien (1 cc. de la solution huileuse à 2 %) dans les muscles de la région fessière.

Au 22 janvier, il a été fait 6 injections. Légère diminution de la céphalée. Les nuits sont meilleures. Le sentiment d'abattement au réveil est atténué.

Au 20 février la malade a reçu 24 piqûres ; graduellement, tous les symptômes se sont amendés au point que la patiente déclare être entrée « dans une existence nouvelle ».

En août, elle revient nous voir parce qu'elle a recommencé à souffrir de la tête, qu'elle dort mal et qu'elle a des bouffées de chaleur accompagnées de moiteur.

Nous lui faisons 12 piqûres.

En septembre, la malade nous écrit qu'elle n'éprouve plus aucun « malaise ». Depuis, nous n'en avons pas eu de nouvelles.

Observation III (Personnelle).

Mme Li..., 38 ans, ménagère.

Castration ovarienne et salpingectomie à doubles pratiquées à Saint-Antoine en 1899.

Depuis l'opération, aménorrhée totale. La malade a été réglée à 13 ans ; mentruation régulière, peu abondante de couleur normale, douloureuse, durant de deux à trois jours.

Pertes blanches puis jaunes, jusqu'à l'intervention. Depuis, toujours un peu de leucorrhée.

3 enfants vivants.

Les troubles qui ont nécessité l'intervention en 1899 commencèrent après le dernier accouchement qui a d'ailleurs été normal ; pas de fièvre à la suite.

Nous voyons la malade en janvier 1914.

Depuis huit ans elle a beaucoup engraissé. A toujours été sujette aux maux de tête, mais ceux-ci ont augmenté de fréquence et d'intensité depuis la castration. La malade, déjà nerveuse avant l'intervention a vu son irritabilité s'accentuer.

Bouffées de chaleur survenant 10 à 12 fois dans la journée. Sommeil troublé par des cauchemars. Asthénie neuro-musculaire, la malade est obligée d'interrompre son travail pendant deux ou trois jours, plusieurs fois dans le mois.

Il ne semble pas que les troubles s'accentuent au moment des règles absentes.

Bonne paroi. Utérus petit. Pas d'atrésie vulvaire,

Désir et plaisir vénériens, non modifiés, mais la malade redoute les rapports car ils sont suivis de céphalée violente.

Du 11 au 30 janvier 20 piqûres de 1 centigramme de lipoïde ovarien.

Amélioration notable dès la huitième piqûre. Le sommeil est encore un peu agité. Il n'y a plus de bouffées de chaleur. Les forces générales sont relevées. Pas d'interruption dans les occupations journalières.

Au 18 avril, l'état est toujours satisfaisant. Un peu de leucorrhée.

Observation IV (prise dans le service du Professeur Pozzi).

Mme Lec..., 30 ans, sans profession.

Réglée à 18 ans, régulièrement, de façon normale, pendant cinq à six jours. Pas de fausse couche. Pas de pertes blanches.

Vers l'âge de 25 ans les règles diminuent de quantité et sont précédées vingt-quatre heures avant leur apparition, de douleurs extrêmement violentes.

Crise d'appendicite en 1906.

Opérée en mars 1912 dans le service du Professeur Pozzi par M. Rouhier (hystérectomie abdominale sub-totale). On note :

A gauche, grosse trompe qui doit être un hydrosalpinx tordu et devenu hématique, gros comme le poing, extrêmement adhérent à l'S iliaque en arrière.

A droite, gros kyste hématique de l'ovaire.

Utérus petit, couvert de granulations en grains de semoule, comme de la tuberculose, mais absolument localisées à l'utérus et aux annexes.

Forte adhérence épiploïque à l'utérus et aux annexes.

On résèque tout l'épiploon adhérent qui est pédiculisé du côté du colon et laissé adhérent aux organes génitaux.

Puis, décollation utérine à la J.-L. Faure et dégagement des annexes par-dessous.

Péritonisation exacte, par surjet double, partant du milieu.

Drain, mèche, suture à 3 plans.

Un mois après sa sortie de l'hôpital la malade commence à avoir des bouffées de chaleur, accompagnées d'une transpiration abondante et précédées d'une sensation de froid.

Puis, trois mois plus tard, apparaît une céphalée occipitale à exacerbation nocturne.

La malade devient d'une excessive irritabilité ; elle a des crises de larmes et des idées noires, un sentiment d'extrême lassitude.

En janvier 1913 il est pratiqué 11 piqûres de lipoïde ovarien.

Graduellement tous les symptômes pénibles disparaissent. La malade est transformée.

En mai, quelques bouffées de chaleur, un peu de lassitude générale, s'étant manifestées, la malade revient à Broca et demande qu'on recommence les piqûres. Il en est pratiqué 15 au bout desquelles les troubles disparaissent.

En novembre, puis en janvier nouveaux traitements suivis de succès.

Chez cette malade l'atrésie vulvaire est assez prononcée ; quelques points de sclérose.

Désir et plaisir vénériens un peu diminués.

Observation V (prise dans le service du Professeur Pozzi).

Mme Inder..., 38 ans ménagère.

Cette femme a été réglée à 14 ans, une fois, puis est restée six mois sans rien voir. Au bout de ce temps, la menstruation se rétablit régulière ; elle est précédée de douleurs pendant quarante huit heures et dure quatre à six jours.

Un enfant à terme en août 1903.

Un accouchement à 7 mois en juillet 1905.

Une fausse couche de six semaines en mai 1909.

Après le deuxième enfant la malade commence à souffrir au moment de ses règles, au point de ne pouvoir se tenir debout.

A la suite de sa fausse couche elle a des pertes blanches, puis jaunâtres ; les ovaires et l'appendice sont douloureux. Douleurs et pertes qui s'atténuent lorsque la malade est couchée.

En février 1912 la malade ne peut plus travailler. Les douleurs dans le bas ventre irradient le long des cuisses. L'appendice est très sensible. Entrée dans le service du Professeur Pozzi elle est opérée le 22 février par M. Deverre. On note :

Laparotomie.

Utérus, basculé en arrière. Lésions bilatérales évidentes.

Premier temps. — Appendicectomie sans enfouissement.

Deuxième temps. — Hystérectomie sub-totale, libération des annexes gauches, puis droites.

Ligatures supérieures. Décollement du péritoine vésical. Ligatures utérines.

Fermeture du col ; péritonisation.

Fermeture en 3 plans sans draînage.

Pendant six mois la malade est très bien ; cependant elle a eu des bouffées de chaleurs accompagnées de sueurs, étant encore couchée à l'hôpital.

Au bout de six mois, maux de cœur, estomac barbouillé comme lorsqu'elle était enceinte.

Trois mois plus tard, la malade revient à Broca. Elle a des bouffées de chaleur avec sueurs, tous les quarts d'heure, aussi bien le jour que la nuit. Le sommeil est mauvais ; cauchemars. Crises de larmes ; idées noires ; a des envies de se suicider ou de jeter ses enfants par la fenêtre. Caractère exécrable ; tout l'irrite. Le moindre bruit lui est insupportable. Elle n'est à peu près tranquille que lorsqu'elle est seule. Se sent brisée, incapable de tout effort. Ne peut pas même faire son lit.

Nausées, vertiges. Céphalée continuelle depuis trois mois ; photophobie.

La malade a engraissé depuis l'opération ; ses seins ont augmenté de volume. Elle n'a plus d'appétit.

Diminution notable de la mémoire et de l'acuité visuelle.

En janvier 1913 premières injections de lipoïde ovarien 2 (centigrammes).

Au bout de 3 piqûres, mieux sensible ; réveil de l'appétit.

En février, il a été fait 10 piqûres ; il ne reste de tous les symptômes rapportés qu'une sorte de courbature générale peu accusée d'ailleurs et qui n'empêche pas la malade d'accomplir dans une fabrique de boutons une besogne assez pénible.

Depuis un an on fait tous les trois mois une série de 15 piqûres moyennant quoi l'état général reste satisfaisant.

Observation VI (prise dans le service du Professeur Pozzi).

Mme Fl..., 66 ans, ménagère.

Réglée à 11 ans, régulièrement.

Deux enfants vivants.

Une fausse couche à 29 ans. Pas d'accidents post-abortifs.

En 1901 vient à Broca pour métrorragies et douleurs dans le bas-ventre, Elle est admise dans le service du Professeur Pozzi et opérée par M. Jayle. On note :

Hystérectomie abdominale totale pour utérus fibromateux en rétroversion, d'une longueur de 10 centimètres de la paroi antérieure. Au niveau de la corne droite, petit appendice de 2 cm. 1/2, mobile dans la cavité utérine et qui probablement est un polype muqueux.

Ablation des annexes gauches qui constituent une tumeur du volume d'un gros œuf composé de deux lobes principaux dont l'un suppuré, a été ouvert au cours de la décortication qui a été très difficile, les annexes étant intimement accolés à la paroi pelvienne.

L'ovaire droit qui paraît normal a été laissé, avec l'intention que la malade n'ait pas de troubles d'insuffisance ovarienne.

La malade est en effet restée dix ans sans présenter de troubles.

Elle ne revient à Broca qu'en septembre 1913. Depuis deux ans elle a commencé à souffrir de maux de reins, alle a des bouffées de chaleur avec moiteur, 5 ou 6 fois par jour. Céphalée frontale provoquée et exaspérée par le moindre effort. Asthénie très marquée. Cette femme qui gagne sa vie en faisant des ménages, ne peut plus travailler.

Il a été pratiqué 15 piqûres de lipoïde ovarien en septembre. L'amélioration a été légère. En décembre on recommence une nouvelle série de 15 piqûres de 2 centigrammes.

Nous voyons la malade en février 1914. Il y a encore quelques maux de têtes légers, une ou deux bouffées de chaleur dans les vingt-quatre heures.

Les forces se sont relevées très notablement. Le poids a augmenté de 2 kilos.

La malade a pu reprendre ses occupations.

Observation VII (prise dans le service du Professeur Pozzi).

M^lle Rop..., 26 ans.

Réglée à 14 ans, d'une façon irrégulière ; pertes durant de trois à dix jours, douloureuses, peu abondantes, avec caillots. A plusieurs reprises, aménorrhée totale ayant duré trois ou quatre mois.

Pas d'enfants. A fait à l'âge de 22 ans, une fausse couche de trois mois et demi. Curettage.

Opérée le 11 mai 1909 dans le service du Professeur Pozzi, par M. Bender, pour annexite double et appendicite. Hystérectomie abdominale sub-totale ; appendicectomie.

Les symptômes d'insuffisance ovarienne débutent quelques mois après l'intervention.

Bouffées de chaleur avec transpiration abondante, 10 à 12 fois par jour, principalement la nuit et au moment des digestions. Céphalée frontale continue durant parfois douze à vingt-quatre heures.

Sommeil tranquille.

Le caractère est modifié. Nervosisme très accusé. Palpitations. Amaigrissement. Mictions fréquentes et douloureuses.

La malade vient consulter à Broca en février 1913. On note :

Cicatrice médiane post-opératoire ; pas d'éventration. Vulve pâle. Grandes et petites lèvres pâles et atrophiées ; quelques points rouges. Col de l'utérus ouvert transversalement. On ne sent ni col de l'utérus, ni annexes.

Dans le courant de février il est pratiqué 10 injection de lipoïde ovarien de 2 centigrammes.

Dès la sixième piqûre les maux de tête et les bouffées de chaleur sont tout à fait insignifiantes. La malade peut vaquer à ses occupations.

A la fin du traitement, tous les troubles ont disparu y compris les douleurs vésicales.

Nous revoyons la malade en avril. L'état se maintient tout à fait satisfaisant.

Observation VIII (prise dans le service du Professeur Pozzi)

Mme Led..., 26 ans.

Réglée à 13 ans, d'une façon normale, jusqu'à il y a trois ans où elle a fait une fausse couche de trois mois.

Depuis cette époque les menstruations sont irrégulières douloureuses, rares et pâles.

Douleurs vives dans le bas ventre survenant quelques jours avant les règles ou à l'occasion d'une fatigue ; elles irradient les cuisses, les reins, et sont calmées par le repos.

En février 1914 nous constatons un léger empâtement des culs-de-sac latéraux, un peu plus marqué à droite. On sent les ovaires qui sont du volume d'une amande, sensibles au toucher. Métrite légère. L'utérus est en position normale. Les trompes paraissent être saines. Pas de sclérose génitale.

Depuis trois ans céphalée occipitale et bouffées de chaleur qui vont en augmentant de fréquence et d'intensité. La malade a changé de caractère ; elle est devenue nerveuse, irritable. Cauchemars.

Du 6 au 12 février 8 piqûres de lipoïde ovarien (2 centigrammes). Les règles sont venues sans douleur ce mois-ci. Il n'y a plus de céphalée ni bouffées de chaleur. La malade est beaucoup plus calme. Sommeil tranquille.

Observation IX (Prise dans le service du Professeur Pozzi).

Mme Guet..., 29 ans.

Vient à la fin de janvier 1914 à la consultation de l'hôpital Broca, pour douleurs dans le bas-ventre, surtout à gauche, irradiant les cuisses, les reins, calmées par le repos.

Réglée à 15 ans. Souffre pendant cinq ou six jours, avant l'apparition des règles qui durent trois à quatre jours sont rares en quantité et de coloration normale.

Depuis mai 1913. Céphalée, bouffées de chaleur ; les règles sont beaucoup plus douloureuses. Sommeil troublé par des cauchemars.

Actuellement la malade se plaint que les douleurs dans le bas-ventre sont intolérables lorsqu'elle veut se baisser. Elle a été obligée d'interrompre ses occupations.

Les deux ovaires, surtout le gauche, sont un peu augmentés de volume et sensibles.

Au 13 février il a été fait 12 piqûres de 2 centigrammes de lipoïde ovarien.

La malade a eu ses règles sans aucune douleur, sans caillots ; toutefois, elles ne sont pas plus abondantes.

Presque plus de douleurs dans le bas-ventre. Les ovaires sont toujours sentis au toucher, mais beaucoup moins douloureux. La malade, ne souffre plus quand elle se baisse et a repris ses occupations.

Observation X (Prise dans le service du Professeur Pozzi).

Mme Gen..., 28 ans.

Vient consulter à Broca, le 2 février 1914 pour douleurs dans le bas-ventre.

La malade a eu ses premières époques à l'âge de 14 ans ; elles venaient régulièrement duraient trois à quatre jours, étaient peu abondantes, douloureuses. Leucorrhée depuis l'enfance.

Un accouchement normal à 22 ans.

Il y a cinq ans, a fait une fausse couche. Mouvement fébrile à la suite, ayant duré quatre jours.

Les douleurs dans le bas-ventre ont débuté à ce moment. Actuellement elles sont très violentes au moment des règles, irradient les cuisses, la région lombaire et obligent la malade à s'aliter ; ces phénomènes s'amendent par le repos.

Depuis cinq ans, la malade a engraissé de 10 livres. Elle a au moment de l'approche de ses règles une céphalée frontale qui dure jour et nuit.

Asthénie neuro-musculaire prononcée.

On constate : métrite ; ovarite, surtout à droite.

Après 10 piqûres quotidiennes de 2 centigrammes de lipoïde ovarien, les douleurs sont très notablement atténuées ; la malade n'a pas été obligée de s'aliter au moment de ses règles qui ont été plus abondantes que d'habitude. Il y a eu seulement pendant vingt-quatre heures, « un mal de tête très supportable ».

17 mars. — L'état général est bon ; la malade a repris son travail.

Un peu de métrite. Les culs-de-sac sont libres. On sent l'ovaire droit, peu sensible.

Observation XI (Prise dans le service du Professeur Pozzi).

Mme Bon... 41 ans, ménagère.

Vient consulter en novembre 1914 pour douleurs dans le bas-ventre, très violentes au moment des époques.

Cette femme a été réglée à 14 ans ; menstruation régulière durant trois à quatre jours ; quantité et couleur normales.

Deux enfants vivants.

Un accouchement difficile qui a été suivi de fièvre pendant quatre ou cinq jours.

Depuis cinq ou six ans, douleurs très vives, qui débutent une dizaine de jours avant l'apparition des règles et sont accompagnées de nausées. Douleurs lombaires, atténuées par le repos. Bouffées de chaleur. Lassitude générale. Céphalée frontale. La malade n'a pas d'appétit ; elle a engraissé de 12 livres environ depuis quatre ans.

A l'examen, on sent l'ovaire droit qui est sensible. L'utérus est en légère antéversion. Paramétrite. Métrite légère.

De novembre 1913 à février 1914, il est pratiqué 30 injections de lipoïde ovarien de deux centigrammes chacune.

La céphalée et les bouffées de chaleur ont graduellement dis-

paru. Quelques douleurs quarante-huit heures avant l'apparition des règles ; la malade dit « qu'elle s'y abonnerait volontiers », car c'est la première fois depuis trois ans, qu'elle a ses règles « presque sans s'en apercevoir ».

La malade devait revenir pour se faire examiner à nouveau, mais nous ne l'avons pas revue.

Observation XII (Malade observée avec le Dr Calatrava).

Mme Berth... 24 ans.

Réglée à 11 ans régulièrement; sans douleurs, pendant sept à huit jours; menstruation abondante, sans caillots.

En juin 1909, une fausse couche de quatre semaines; sans complications.

En 1911, grossesse ; dans les trois premiers mois de la gestation, vomissements et œdème des malléoles. L'accouchement a été difficile; application de forceps, déchirure du périnée' fièvre, embolie pulmonaire, phlébite double. La malade se remet lentement ; il lui reste une grande faiblesse, anémie.

En décembre 1913 on fait le diagnostic d'une grossesse extra-utérine de six semaines, *dans la trompe droite.*

L'opération est pratiquée le 10 janvier 1914 à l'hôpital Cochin, dans le service de M. Fort.

A l'ouverture, (laparatomie sous-ombilicale), *c'est la trompe gauche qui se trouve être gravide.* Les deux ovaires sont kystiques, l'utérus fibromateux. Hystérectomie sub-totale.

Déjà avant sa grossesse extra-utérine, la malade se plaint de

de certains troubles : Douleurs vagues, erratiques; sentiment d'oppression continuelle extrêmement pénible ; bouffées de chaleur survenant 20 à 30 fois dans les vingt-quatre heures, aussi bien le jour que la nuit, le caractère est devenu très irritable, palpitations au moindre effort, idées noires, crises de larmes, grande lassitude, la vue est très affaiblie, la lecture difficile. La malade est incapable de fixer son attention, elle ne peut souffrir le moindre bruit, redoute la conversation et recherche la solitude.

Après l'ablation des ovaires et du corps de l'utérus, pendant quelques semaines tous ces symptômes semblent s'être amendés ; actuellement (20 février) ils se manifestent à nouveau, surtout l'oppression et les bouffées de chaleur. Le sommeil est troublé par des cauchemars. La malade n'a jamais présenté de céphalée.

Pas de symptômes de névrose.

Du 15 février au 5 mars, il est pratiqué 12 piqûres de lipoïde ovarien de 2 centigrammes.

Nous voyons la malade le 14 mars avec le Dr Calatrava. L'oppression, les bouffées de chaleur, l'irritabilité, l'asthénie nerveuse, ont disparu. Le sommeil est plus calme, la malade a repris son existence normale.

Observation XIII (due à l'obligeance du Dr Mahar).

Mme S..., 24 ans, vient consulter en janvier 1913. Mariée depuis deux ans, elle n'a pas d'enfant.

Réglée à 11 ans, mal et en petite quantité. Vers 14 ans commence à souffrir très fort du bas-ventre au moment des époques. A 18 ans les douleurs deviennent si fortes que la patiente est obligée de s'aliter. Elle a de la céphalée, des vertiges, des vomissements. Tout rentre dans l'ordre dès que les règles sont établies.

Divers traitements ont été suivis sans aucun résultat, entre autres, les bains salés chauds de Biarritz. Seuls l'opium et les compresses chaudes amènent un soulagement.

Aspect extérieur. — Femme de taille moyenne, élancée ; seins peu développés ; bassin étroit.

Toucher. — Très douloureux (vaginisme), vagin normal, un peu distendu, pas de spasme ; col en battant de cloche, petit, ainsi que l'utérus qui est infantile. La trompe et l'ovaire droits sont douloureux et augmentés de volume. Pas de désir vénérien, peut-être parce que les rapports sont extrêmement douloureux.

Pas de stigmate d'hystérie.

Au 10 février, douleurs très vives qui augmentent d'intensité jusqu'au 14. On donne de l'opium.

Le 22, calme complet, apparition des règles.

A partir du 1er mars, injection de lipoïde ovarien tous les deux jours dans la région fessière.

Jusqu'au 14 il est pratiqué 8 piqûres. En même temps, tentatives de dilatation du vagin avec de grosses bougies de Hégar, puis avec le spéculum, qui ne passe pas.

Aucune ulcération de l'entrée qui puisse expliquer ce vaginisme. Hymen réduit à quelques caroncules.

Le 12 mars, les douleurs reparaissent dans la nuit, mais très espacées ; jusqu'au 18, elles se montrent, rares et à la façon de coliques. Elles durent jusqu'au 22 (établissement des règles).

Pour la première fois, celles-ci durent quatre jours au lieu de deux et sont abondantes.

Le 27, on trouve l'utérus un peu plus mobile ; il y a moins de vaginisme.

Au 7 avril on reprend tous les deux jours, les injections intra-musculaires de lipoïde de l'ovaire.

Jusqu'au 20 avril, douleurs insignifiantes (8 piqûres).

Le 20 avril, quelques douleurs, un peu d'agitation dans la nuit.

Le 21, douleur soudaine, qui donne à la malade la sensation d'un arrachement dans la région de l'ovaire droit.

Le 22, coliques plus fréquentes, parfois généralisées ; cessent le soir, (apparition des règles).

La malade accuse beaucoup moins de douleur dans cette période. Le vaginisme n'est plus douloureux. Le col paraît un peu augmenté de volume. La douleur de l'ovaire diminue.

Le mois suivant (mai), on fait cinq piqûres, quinze jours avant les règles. Douleurs insignifiantes. La malade très améliorée a repris ses occupations ; depuis la première série de piqûres, elle ne s'est plus alitée au moment de ses règles.

En juillet, la malade se considère comme guérie ; elle va retrouver son mari qu'elle avait quitté parce qu'elle redoutait les rapports, qui étaient extrêmement douloureux.

Nous extrayons d'un article récent d'Iscovesco (1), les observations suivantes de malades traitées par le lipoïde homo-stimulant de l'ovaire.

1. Iscovesco. Lipoïdes homo-stimulants de l'ovaire et du corps jaune. *Rev. de gyn. et de chir. abd.*, 1er mars 1914.

Dysménorrhées

M. Charles Rousseau, de Paimbœuf, a employé le lipoïde ovarien chez une jeune fille dont les règles douloureuses l'obligeaient à garder le lit trois jours avant les époques. A la suite d'une série de piqûres du lipoïde ovarien à 2 °/₀, les douleurs ont complètement disparu au moment des règles.

M. Cleisz voit cesser les douleurs chez une jeune fille qui souffrait cruellement à ses époques.

M. Voronoff a vu une dame, âgée de 27 ans, qui souffrait, depuis six ans, horriblement de ses seins, au moment de ses règles, elles-mêmes très douloureuses. Après avoir suivi toutes sortes de traitements : laminaires, injections d'eau chaude, ovules, etc., sans aucun succès, les douleurs des seins sont devenues intolérables. Dès que les règles sont passées, les seins gonflent, sont douloureux à la moindre pression. La douleur est exagérée par le moindre mouvement, tel que l'automobile, la voiture et même la marche. La malade s'adresse à un gynécologiste, qui trouve le col utérin très rétréci et propose la stomatoplasie. L'opération est faite le 25 mars 1912, et n'amène aucun résultat. Les douleurs menstruelles sont mêmes augmentées. On conseille Luxeuil.

En juillet 1912, M. Voronoff fait à la malade deux piqûres sous cutanées de lipoïde ovarien à 2 °/₀ ; mais l'hyperesthésie est telle que le médecin ne peut continuer à la piquer.

Il administre le lipoïde ovarien en lavement (un jaune d'œuf,

deux ampoules de lipoïde ovarien à 2 °/₀ et du lait). L'effet est remarquable. Pour la première fois, depuis six ans, les seins restent normaux comme forme et absolument indolores au moment des règles. Depuis cette époque, le traitement est continué avec un parfait résultat : plus de douleur aux seins ; l'état neurasthénique grave dans lequel se trouvait la malade a disparu. Les dernières règles n'ont presque plus été douloureuses. En somme, cette dysménorrhée ovarienne grave a disparu, grâce à quelques lavements de lipoïde ovarien.

M. Barbier, de Paris, chez une jeune femme dont les menstrues étaient irrégulières et douloureuses, a pratiqué 12 injections hypodermiques du lipoïde ovarien, et il a observé la disdisparition des phénomènes douloureux et une plus grande régularité dans l'apparition des époques.

L'amélioration persistait au bout de quatre mois.

M. Julien Picot, de Luxeuil, dans un cas de dysménorrhée douloureuse avec lésion de l'ovaire, emploie le lipoïde en lavements (parce que la malade, très nerveuse, ne supporte pas de piqûres), et constate, dès une première série, une apparition normale des règles.

M. Parathyris, de Volos, constate dans un cas de dysménorrhée une augmentation des règles et une disparition des douleurs après une série de piqûres de lipoïde ovarien à 2 °/₀.

M. Dauriac obtient des résultats remarquables dans six cas, sans donner de détails précis.

M. Declairfayt, de Warfusée, en Belgique, a obtenu un très beau résultat dans le cas suivant : il s'agissait d'une jeune fille de 23 ans, souffrant atrocement à chaque période menstruelle depuis l'âge de 19 ans. Un gynécologiste lui proposa la résection d'une partie de chaque ovaire : ceux-ci devaient être scléro-

kystiques. Huit mois après l'intervention, la patiente souffrait encore à chaque période et se lamentait dans le plus grand désespoir neurasthénique.

M. Declairfayt lui proposa des injections de lipoïde ovarien. 5 piqûres, faites pendant les cinq jours qui précédèrent les règles, une par jour, amenèrent des règles complètement indolores. Le mois suivant, il fit 5 autres piqûres avec le même résultat. A titre d'expérience, il laissa venir les règles suivantes sans pratiquer de piqûres : les règles survinrent cette fois avec un peu de douleur, mais beaucoup moins qu'antérieurement.

M. Colazza, de Rome, a constaté, dans un cas de dysménorrhée avec phénomènes douloureux intenses, la disparition complète des phénomènes douloureux, dès la troisième des piqûres faites dans les trois jours précédant les règles.

Observations personnelles de M. Iscovesco

Une malade âgée de 23 ans se plaint de douleurs fréquentes dans le dos et l'estomac. Elle a ses règles très régulièrement, mais souffre atrocement pendant les deux jours qui les précèdent. Elle n'a aucun appétit. On lui fait tous les deux jours une injection hypodermique de 1 centimètre cube de la solution de lipoïde ovarien à 2 %, aussitôt après ses règles. A la douzième piqûre, c'est-à-dire vingt-huit jours après ses premières règles, celles-ci reviennent avec un peu de douleurs, mais beaucoup moins intenses, et n'ayant duré que deux heures. On laisse passer les époques et on recommence. La malade accuse un retour de l'appétit, une diminution considérable des douleurs généra-

les dont elle se plaignait, et une augmentation des forces. La deuxième période est presque complètement indolore. Les maux d'estomac ont disparu. Je revois la malade six mois après : l'amélioration a persisté quoique le traitement ait été supprimé.

Mme F..., âgée de vingt-quatre ans, se présente au dispensaire avec un mauvais état général ; son poids est de 55 kg. 500 (1er juin 1913). Elle se plaint de faiblesse générale, de céphalée continue, de vertige de froid aux extrémités. Son appétit est capricieux et irrégulier. Ses règles arrivent régulièrement, mais sont très douloureuses et très peu abondantes.

On lui fait à partir du troisième jour après la cessation de ses règles, tous les jours, une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube du lipoïde ovarien. Après la vingtième piqûre, les règles reviennent sans aucune douleur et abondamment. La malade accuse, un mois après le début du traitement, une très grande amélioration de son état général. Elle a gagné 1 kg.300 dans ce mois. Le mois suivant, on lui fait tous les deux jours, pendant quinze jours, une piqûre de 2 centigrammes. La malade a encore eu ses époques sans douleurs et assez abondantes. Le traitement est repris encore pendant l'époque suivante, puis, la malade se déclarant complètement guérie, on cesse tout traitement.

Dans un autre cas, il s'agit d'une malade âgée de 26 ans, ayant des troubles d'hypo-ovarie et présentant souvent avant ses règles, qui sont très douloureuses, des accidents nerveux convulsifs, épileptiformes, cccompagnés de perte de connaissance partielle. A partir du 9 janvier, quinze jours avant l'époque présumée de ses règles, on lui fait chaque jour une injection hypodermique de lipoïde ovarien 2 %. Disparition complète des troubles nerveux dès la cinquième piqûre. Les règles arrivent sans douleur

à la huitième piqûre ; elles sont beaucoup plus abondantes et durent cinq jours. Cette malade a été perdue de vue.

Dans le cas d'une autre malade âgée de 36 ans, il s'agit d'une dysménorrhée avec douleurs avant et pendant les règles. Celles-ci arrivent souvent avec un retard de quatre à huit jours. Elle est soignée pendant un mois avec des injections à 1 °/₀. Les règles arrivent avec une avance de deux ou trois jours sans aucune douleur. Ensuite on lui fait tous les deux jours, pendant les quinze jours qui précèdent l'époque présumée des règles suivantes, une piqûre à 2 °/₀. La troisième époque arrive normalement, sans aucune douleur. La malade se considère comme guérie et cesse tout traitement.

Dans un autre cas il s'agit d'une malade de 26 ans, atteinte de dysménorrhée douloureuse avec douleurs excessives. Le traitement est commencé le 30 mars 1913 : une piqûre de 2 centimètres cubes tous les deux jours, pendant tout le mois, avec interruption pendant les règles. Les douleurs sont rapidement atténuées, l'état général est considérablement amélioré. La malade est beaucoup plus vigoureuse. Le traitement est continué jusqu'au 20 août, par périodes de quinze jours avant les périodes menstruelles. Les douleurs ont complètement disparu, quoique les règles viennent toujours avec cinq à six jours de retard. Cette malade a vu en août, septembre, octobre, sans aucune douleur.

Aménorrhées

M. Vaudremer signale le cas d'une jeune fille de 22 ans, qui n'avait ses époques qu'environ deux fois par an. Après certains incidents dont je parlerai plus loin, elle a vu les règles apparaî-

tre après trois piqûres de lipoïde ovarien à 2 °/₀ et durer sept jours. Le mois écoulé, comme le flux menstruel ne paraissait pas, il a fait de nouveau usage du lipoïde ovarien, et les règles ont de nouveau reparu après trois injections.

Une jeune femme de 26 ans n'est pas réglée depuis huit mois, et présentait déjà auparavant des retards fréquents. L'examen local permet de constater l'existence d'un utérus petit, nullipare. A partir du 22 avril, on commence à lui faire une piqûre journalière de 2 centigrammes de lipoïde ovarien. A la huitième piqûre, les règles arrivent sans aucune douleur et sans qu'aucun phénomène ait signalé leur apparition. Les règles durent quatre jours ; on continue le traitement ; celui-ci dure huit mois pendant lesquels elle voit six fois.

Une autre malade, jeune fille âgée de 18 ans, ne voit plus depuis le 11 mars. Le 31 mai, on commence des piqûres du lipoïde ovarien à la dose de 1 centigramme par jour. Après quinze piqûres, n'ayant obtenu aucun résultat, on passe à la dose de 2 centigrammes et à la quatrième piqûre les règles reviennent.

Une autre malade, âgée de 29 ans, se plaint d'étourdissements, de bourdonnements d'oreilles, de bouffées de chaleur, et n'a plus ses règles depuis six mois. Nullipare. Aucun signe de grossesse actuelle. Utérus petit. On lui fait, à partir du 18 novembre, tous les deux jours une injection hypodermique d'un centimètre cube de la solution de lipoïde ovarien, à 2 °/₀. Après quatre piqûres, ses règles surviennent Le mois suivant, le piqûres sont reprises dix jours avant l'époque des règles (une tous les deux jours à 2 °/₀). Les règles reviennent après la quatrième piqûre.

Une jeune femme de 23 ans n'a pas ses règles depuis huit mois. Chlorotique. Utérus normal et petit. Se plaint de trou-

bles gastriques avec douleurs de tête, faiblesse, changement d'humeur. On lui fait une première piqûre à 2 centigrammes le 29 décembre; une autre le 2 janvier; les règles reviennent le 3 et durent quatre jours.

A partir de ce moment jusqu'au mois de mai, époque à laquelle nous la revoyons, elle a eu ses règles tous les mois et se trouve parfaitement bien.

Une jeune chlorotique, aménorrhéique, ne voit plus depuis plusieurs mois. On lui fait une piqûre de 3 centigrammes et ses règles apparaissent au bout de deux jours.

Troubles divers rattachables à l'hypo-ovarie

Une jeune fille âgée de 18 ans, nièce d'un médecin, chlorose légère, a engraissé depuis quelques mois; a des règles presque toujours en retard et douloureuses. Se plaint fréquemment de migraines, de mauvais sommeil, de digestions difficiles et d'une grande irritabilité.

On commence à lui faire une piqûre de 1 centimètre cube à 1 °/₀ de lipoïde ovarien : dès la troisième piqûre, les règles reviennent sans aucune douleur; on est donc obligé de cesser les piqûres. Le mois suivant, on recommence les piqûres avec le même résultat, c'est-à-dire qu'on est obligé de cesser le traitement à la quatrième piqûre, les règles venant en avance. Le mois suivant, on ne fait plus qu'une piqûre deux fois par semaine et on les commence huit jours après la cessation des règles. Celles-ci arrivent normalement, sans douleur, assez abondantes. Le traitement ayant pu être continué pendant trois semaines environ, il y a une très grande amélioration de l'état

général. La malade a perdu 1 kilo, sa chlorose est fortement améliorée.

Une jeune artiste dramatique de vingt-deux ans présente au moment de ses règles des douleurs très violentes dans l'abdomen, surtout du côté droit, avec sensations d'arrachement et les jambes coupées ; elle a des migraines très fortes. Ces troubles se prolongeaient même après que ses règles étaient établies et duraient en moyenne huit jours. Les règles étaient très peu abondantes. Le col est tout petit, l'orifice punctiforme, l'utérus présente le volume d'une grosse noix. On fait une série de dix piqûres journalières à 2 °/₀ avant les règles. Celles-ci arrivent avec des douleurs insignifiantes. Elles ont été beaucoup plus abondantes que d'habitude, et dès qu'elles sont arrivées les légères douleurs qui les avaient précédées disparurent. On recommence le traitement le mois suivant avec un résultat absolument satisfaisant. En effet, il n'y a plus de douleurs du tout. Le traitement est continué pendant quatre mois, la malade est définitivement guérie depuis un an.

Dans 2 cas de chlorose avec aménorrhée douloureuse, on fait à la première malade 4 piqûres à 3 centigrammes : la quatrième piqûre amène des règles absolument sans douleur ; pour la seconde malade, le même résultat est obtenu avec 2 piqûres faites les deux jours précédant l'époque présumée des regles.

Le Dr Polle de Bohain (Aisne), a observé une malade hypo-ovarienne traitée depuis trois ans par des injections de cacodylate de soude et tous les traitements habituels, sans aucun résultat. Une série de piqûres de lipoïde ovarien amène la recoloration du visage et des muqueuses avec une augmentation de 6 kilos en deux mois.

Le même auteur nous signale le cas d'une jeune femme de

35 ans, dont le père est mort à l'âge de 39 ans, en 1889, d'une appendicite. La mère vit encore et est épileptique et ozéneuse. Elle a eu 4 enfants, dont 2 filles, qui toutes deux pré entent de l'infantilisme, et deux jumeaux de sexe masculin, venus morts avant terme. Il n'y a pas de tare syphilitique. La malade dont il s'agit a eu un passé assez chargé: à 5 ans la rougeole, à 6 ans la scarlatine, à 7 ans la coqueluche, qui aurait laissé des traces sur la rétine ainsi qu'une blépharite récidivante à chaque retour des règles. Elle a eu les oreillons, mais on ne peut pas savoir si elle a fait à ce moment de l'ovarite.

M. Polle pense que c'est peu probable, étant donné que la malade a été réglée dès l'âge de 12 ans, dans des conditions normales. Dès l'âge de 14 ans, l'ozène apparaît, une grippe en aurait été la cause déterminante. Examinée à plusieurs reprises par plusieurs spécialistes, à différentes périodes de sa vie, cette malade n'a jamais présenté ni empyème des sinus, ni sinusite vraie, ni polypes, ni végétations adénoïdes; mais on a constaté de l'atrophie du cornet supérieur et des cornets gauches. A part son ozène, elle a eu des poussées d'anémie et des crises diarrhéiques violentes accompagnées de leucorrhée abondante. La vie de la malade était possible jusqu'à il y a deux ans environ. A cette époque, à la suite d'une violente émotion et aussi de l'évolution de sa dent de sagesse, elle fut atteinte de diarrhée liquide incoercible, que rien ne put supprimer ; cette diarrhée fut accompagnée d'une leucorrhée abondante, de règles à peine rosées et presque continues. Des essoufflements apparurent, des souffles extra-cardiaques furent constatés ; l'ozène augmenta, la malade devint neurasthénique. Différents traitements furent institués, les résultats furent nuls ou à peu près. Les forces baissant de plus en plus, on fait des injections de sérum de Quin-

ton, de 250 centimètres cubes, tous les deux jours. 8 injections furent faites en série, la malade refusa de continuer le traitement. Ce traitement paraît cependant avoir fait disparaître des plaques de lichen que la malade présentait depuis de longues années au niveau des genoux et des coudes; mais, par contre, il semble bien que ce soit à la suite de ces injections que soit apparue une rhinorrhée des plus abondantes.

Cette rhinorrhée persistait jour et nuit, s'accompagnant d'éternuements incessants, et privait la malade de sommeil et de repos. La malade consulta alors deux médecins des hôpitaux et un spécialiste pour le nez. De ces consultations, il résulta qu'il s'agissait de dyspepsie gastro-intestinale d'origine nerveuse, avec un rein mobile à droite ; qu'il existait de l'infantilisme et de l'aplasie génitale ; que la syphilis n'était pas en cause et qu'il y avait de l'atrophie des cornets gauches. Différents traitements furent conseillés et suivis. Finalement, à bout de ressource, M. Polle tenta des injections du lipoïde ovarien à 2 °/₀. 32 centimètres cubes furent injectés en trente-deux jours : les résultats furent les suivants : la diarrhée et la leucorrhée ont cessé, les règles sont redevenues régulières et durent quatre jours, elles sont très colorées. Du côté des fosses nasales, les résultats obtenus ne sont pas moins remarquables : l'ozène a disparu, même au moment des règles. La rhinorrhée a cessé, les éternuements aussi. D'autre part, la malade qui, avant l'apparition de la rhinorrhée avait toujours les fosses nasales remplies de croûtes, est toute surprise de n'en plus avoir. L'insomnie et les phénomènes neurasthéniques ont disparu. L'état général est méconnaissable, car le poids a augmenté de 22 livres en sept mois. L'état acquis se maintient.

Comme conclusion, M. Polle pense que, dans certains cas

d'ozène, chez des infantiles, il faut tenter le traitement par le lipoïde homo-stimulant de l'ovaire étant données les relations étroites qui unissent les milieux nasaux et les organes génitaux. Il est tout indiqué d'essayer chez les infantiles, suivant leur sexe, le traitement par les lipoïdes ovariens ou testiculaire.

Dans l'observation de M. Polle il semble bien qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence.

Une autre observation très intéressante d'hypo-ovarie provient du service de M. le Dr Jacquet, à l'hôpital Saint-Antoine. L'observation a été prise par M. Debat, assistant du service.

Il s'agit d'une dame âgée de 31 ans, sténographe, se présentant à la consultation du Dr Jacquet, à l'hôpital Saint-Antoine, le 30 octobre 1913, avec acné mentonnière datant de dix-huit ans. En fait d'antécédents personnels, on constate qu'elle a de l'acné depuis ses premières règles jusqu'à son premier enfant, à l'âge de 19 ans (acné locale et surtout aux épaules). Sa mère est bien portante ; son père a été atteint, à l'âge de 31 ans, d'une affection cérébro-spinale grave (?) et est mort à l'âge de 65 ans. La malade a eu 10 sœurs, dont 6 sont mortes en bas âge. La sœur aînée, conçue avant la maladie du père est seule bien portante. La malade est la huitième enfant. Toutes ses sœurs ont eu de l'acné, la sœur aînée particulièrement depuis la formation jusqu'au premier enfant ; l'acné était étendue à tout le visage. Les autres sœurs ont eu de l'acné à la formation, également étendue à tout le visage. La malade n'a pas eu de maladie grave, elle a été réglée à 13 ans et demi. A partir de ce moment, elle se plaint de fatigue. Les règles se sont arrêtées à 16 ans, pendant 1 an. Elle était à ce moment anémique. Il y a cinq ans, elle a eu des phénomènes de gastro-entérite grave. Elle a perdu à ce moment 15 kilos ;

depuis cette époque, elle n'a jamais repris son état primitif. Elle s'est mariée à l'âge de 21 ans, n'a pas eu d'enfants. Elle a été soignée par M. Bourcy depuis dix-huit mois. Son acné a débuté quelque temps avant les premières règles, s'étendant sur tout le visage. Pendant quatre ans, aucune modification de l'acné, même pendant la période d'arrêt des règles. A 17 ans, disparition de l'acné et amélioration considérable de l'état général, engraissement et réapparition des règles. A l'âge de 18 ans, la malade arrivant à Paris, son existence change. Elle se marie, elle a des préoccupations, se fatigue, travaille beaucoup, maigrit, et présente des troubles gastro-intestinaux. Des pertes abondantes l'obligeant à garder le lit, l'acné réapparaît, au menton seulement. Depuis cette époque, l'acné s'aggrave progressivement et présente des paroxysmes au moment des règles. Les pustules siègent exclusivement au menton, jamais ailleurs.

Le régime du Dr Bourcy n'influence nullement l'acné.

Cette malade a toujours mangé modérément. L'alimentation a toujours été lacto-végétarienne. A partir de son mariage, elle fait des excès de viande, poisson, coquillages. Tachyphage avant son mariage (une heure aux repas), elle devient picrophage. Depuis, modification du régime : bouillon de légumes, purée de viande grillée, boissons, à petites doses, tasse de tisane tiède après le repas. La malade maigrit de 8 kilos.

Comme troubles dyspeptiques, elle présente de la dilatation gastrique, de l'entérite muco-membraneuse, de la pesanteur, du ballonnement, des crises de bâillements. Pas de gastralgie ; quelquefois des vomissements, céphalées fréquentes. Migraines au moment de ses règles. De la constipation.

Depuis le traitement Bourcy, grande amélioration au point de vue digestif. Il y a encore cependant des renvois.

Du côté de l'appareil utéro-ovarien, M. Lebar, chef du laboratoire du service, constate un utérus petit, un col nullipare, à orifice punctiforme, le corps utérin pas plus gros qu'une grosse noix ; des règles régulières mais très réduites depuis deux ans, en temps et en quantité : eau rosée, léger suintement qui dure une journée. Autrefois ces règles duraient huit jours et étaient assez abondantes. Cul-de-sac libre non douloureux. Pas de grossesse. La malade a des douleurs deux jours avant l'apparition des règles. Il y a de l'anesthénie, de la migraine avant, et une grande nervosité apparaît.

Du côté de l'appareil respiratoire, absence de bacillose. A eu deux bronchites à 25 ans, ne tousse pas. Pas de point de côté, pas de coryza, respiration nasale normale. Pas d'albumine. Rien au cœur, pas de palpitations, pas de froid aux extrémités.

Du côté du système nerveux, on constate que la malade est très impressionnable surtout au moment des règles. Dort neuf heures, avec quelques cauchemars. Elle a de l'érythrose psychique. Pas de troubles dentaires, sinon une absence congénitale des deux incisives latérales supérieures et l'extraction des deuxièmes prémolaires supérieures. Pas de gingivite. La gorge est normale.

Traitement. — Pour l'acné, des pommades soufrées et résorcinées produisent régulièrement une aggravation. Pendant trois ou quatre ans, elle a cessé tout traitement depuis dix-huit mois.

On lui a donné depuis trois mois tous les mois de la poudre d'ovaire Carrion : aucune amélioration.

État actuel. — On constate le 30 octobre qu'il existe une éruption papulo-pustuleuse d'une vingtaine d'éléments siégeant

au menton et à la région sus-hyoïdienne. Séborrhée, légère érythrose surtout située au menton.

Traitement. — Le 20 novembre, on commence à lui faire des injections de lipoïde ovarien à 2 °/₀ : 1 centimètre cube tous les trois jours. Dès la première injection, les boutons ont commencé à rétrocéder. Depuis lors, il n'est plus survenu en tout que 5 ou 6 boutons d'acné, mais beaucoup plus petits que les précédents. Actuellement, après 7 injections, la malade est délivrée de son acné. Le fait est d'autant plus remarquable qu'elle est à l'approche des règles, époque qui, depuis son mariage, s'accompagnait constamment d'une assez forte éruption acnéique. Aucun autre traitement local ni général que le lipoïde ovarien. Le 20 décembre, les règles reviennent beaucoup plus abondantes comme quantité et beaucoup mieux comme qualité. Elles ne sont précédees d'aucun trouble : quelques boutons d'acné, beaucoup moins accentués qu'auparavant.

Mme Gis..., âgée de 23 ans, se plaint du dos et de l'estomac; elle voit assez régulièrement, mais elle souffre beaucoup au moment de ses règles et pendant tout le temps que celles-ci durent. Ces douleurs siègent dans les jambes, le ventre, le dos et surtout les seins. Elle manque à ce moment absolument d'appétit et a des sensations de froid aux extrémités qui sont intolérables pendant les quelques jours qui précèdent les règles. En plein été, elle est obligée, pendant les jours qui précèdent les règles, d'avoir la nuit une boule d'eau chaude à ses pieds.

Après 15 piqûres journalières de lipoïde ovarien à 2 °/₀ tous ces troubles ont disparu. La malade a eu ses règles à la cinquième piqûre avec beaucoup moins de douleurs que d'habitude. Elle a suivi le traitement pendant quatre mois. Elle a gagné en tout 5 kilogrammes et est absolument guérie.

Une autre malade, 24 ans, mal réglée, ne voyant que toutes les six ou huit semaines, a des douleurs dans le ventre et se plaint aussi de céphalalgies violentes et fréquentes ; elle a des vertiges qui la gênent considérablement. Après 20 piqûres à 2 °/₀ elle se plaint encore de maux d'estomac, mais les vertiges ont fortement diminué et ses douleurs de tête ont complètement disparu.

Une autre malade âgée de 39 ans a de temps en temps des crises nerveuses avec perte de connaissance. Elle se mord la langue et pousse des cris pendant ses crises. Celles-ci sont subites et rien ne les fait prévoir. Elle n'a pas d'incontinence d'urine ni d'incontinence fécale pendant les crises. Celles-ci sont suivies d'un sommeil profond qui dure en général une heure. En général, assez mal réglée, depuis trois ans, moment où ont apparu les crises. Il s'agissait d'abord de petites crises nerveuses avec vertiges et perte de connaissance incomplète. Celles-ci se sont progressivement aggravées pour devenir presque quotidiennes, alors que, au début, elles n'apparaissaient en général que pendant les quelques jours qui précédaient les règles.

On commence à faire à la malade, à partir du 1er juin 1912, une piqûre journalière de lipoïde ovarien à 2 °/₀. A ce moment, la malade présentait des crises journalières. Elle en a eu une le 1er juin, une autre le 2. Le 3 et le 4, pas de crise épileptiforme. Le 5, une crise, atténuée et ébauchée. Le 7, une crise, et le 9, la dernière, à l'état d'ébauche.

Depuis le 9 jusqu'au 28 juin, elle n'a plus de crise. Le 28, ses règles reviennent, sans douleur ni trouble d'aucune sorte.

Le traitement est continué jusqu'au 24 août. Elle a eu à nouveau ses règles le 6 juillet et le 12 août. A partir du 2 août, la malade s'en va en province dans sa famille et est perdue de vue.

Une autre malade que j'ai vue était âgée de 21 ans, et se plai-

gnait de maux de tête et de maux d'estomac et de différents troubles rattachables à l'hypo-ovarie (sur lesquels je n'insiste pas). Son état fut considérablement amélioré après 70 piqûres, dont deux séries de 20 et deux séries de 15.

Ménopause

Mme V..., âgée de 57 ans, présente des bouffées, des vertiges, des tendances syncopales. A eu son retour d'âge il y a trois ans. On lui fait tous les deux jours une piqûre de 2 centimètres cubes de lipoïde ovarien. Après 10 piqûres, la malade accuse une très grande amélioration. Elle cesse ce traitement après 20 piqûres. Elle n'a plus de douleurs, n'a plus de vertiges ni de tendance syncopale. Elle est beaucoup plus gaie et n'a plus d'étouffements. On lui refait deux mois plus tard une nouvelle série de piqûres : la malade se déclare tout à fait guérie.

Mme P..., 53 ans, n'a plus ses règles depuis dix-sept ans, à la suite d'une hystérectomie. Elle se plaint de faiblesse, d'étourdissements, de vertiges, de bouffées de chaleur, de vomissements. On lui fait une piqûre de lipoïde ovarien à 2 % tous les jours. Après 15 piqûres, amélioration considérable, plus de vertiges ; les douleurs de tête ont disparu ; la malade a encore des bouffées de chaleur, mais celles-ci sont beaucoup plus faibles.

Deux mois après, on refait une série de piqûres : amélioration de nouveau. Depuis cette époque, la malade vient presque tous les trois mois se faire faire une dizaine de piqûres en déclarant qu'elle ne peut plus s'en passer.

Mme B..., 48 ans, a subi il y a deux ans la castration double. Elle se plaint de douleurs généralisées, de maux de tête violents, de faiblesse générale, 15 piqûres de lipoïde ovarien sont

faites. *A la douxiéme piqûre on est obligé de cesser parce que les règles reviennent sans douleur*. La malade se trouve considérablement améliorée à tous les points de vue, elle se déclare rajeunie.

Depuis cette époque, on refait à la malade tous les mois 10 piqûres. Le traitement qui a commencé il y a trois mois est continué, la malade voyant tous les mois.

Mme M..., 42 ans, maux de tête violents, douleurs dans le dos. N'est pas réglée depuis six mois. Les sommets sont suspects. Elle pèse 53 kgr. 500. On lui fait une piqûre journalière de lipoïde ovarien de 1 centimètre cube à 1 °/₀. Le 28 mai, au bout de 23 piqûres, ses règles reviennent. Son poids est de 54 kgr. 300, elle ne tousse presque plus, et se sent suivant son expression « infiniment mieux ». Aucun signe à l'auscultation. Depuis cette époque, on fait à la malade tous les mois 8 piqûres. Elle a gagné en tout (10 décembre) 6 kgr. 400. Elle se considère comme guérie.

Mme H..., 49 ans, étourdissements, angoisse, vertiges, ne voit plus depuis six mois. On lui fait tous les deux jours une injection de 1 centimètre cube de lipoïde ovarien à 2 °/₀. L'amélioration est telle que le traitement est suspendu.

Mme V..., 41 ans, troubles de la ménopause, légère obésité. On lui fait une piqûre de lipoïde ovarien à 2 °/₀ à partir du 4 février. Le traitement est suspendu le 27 mai. Elle est revenue se déclarant tellement bien qu'elle ne voit pas la nécessité de recommencer son traitement.

Mme M. ., 40 ans, a subi l'ablation d'un ovaire. Elle présente des troubles gastro-intestinaux et de la faiblesse. Ses règles sont peu abondantes et présentent des retards de plusieurs jours. On ait des piqûres journalières de lipoïde ovarien à 2 °/₀. A la

sixième piqûre pas d'amélioration. A la quinzième piqûre, la malade se sent beaucoup plus vaillante. On continue les piqûres jusqu'aux règles. Celles-ci arrivent après la vingt-deuxième piqûres; elles sont beaucoup plus abondantes qu'à l'habitude. Cette malade a été suivie pendant trois mois. L'amélioration se maintient sans qu'on ait refait de traitement.

Mme N..., 50 ans, ne voit plus depuis treize mois et se plaint de troubles nerveux divers. On lui fait une piqûre journalière de 1 centimètre cube de lipoïde ovarien à 2 °/₀. A la douzième piqûre, les règles reviennent et la malade se sent considérablement améliorée.

Mme N..., 42 ans, n'est pas réglée depuis six mois. Se plaint de douleurs dans le dos, dans les reins, a des idées noires, asthénie musculaire. Amélioration considérable après 20 piqûres journalières de lipoïde ovarien à 2 °/₀.

Les premières piqûres lui donnent en général le soir un peu de fièvre. Après quelques piqûres, la malade s'habitue et n'a plus aucune réaction.

Après la vingtième piqûre, la malade se sent beaucoup mieux. On suspend le traitement parce que la malade déclare que les piqûres l'excitent un peu trop.

Mme H..., 49 ans, se plaint depuis quelque temps d'étourdissements, de vertiges ; elle a des troubles gastriques divers tels que : aigreurs, gastralgie, flatulences. Elle ne voit plus depuis six mois.

On lui fait 9 piqûres de lipoïde ovarien à 2 °/₀. Amélioration considérable. Ne revient plus.

Mme V..., troubles de la ménopause, très améliorée après 10 piqûres.

Mme P..., 48 ans, accidents de la ménopause, bouffées de cha-

leur, douleurs rhumatoïdes. On lui fait tous les deux jours une injection de 2 centimètres cubes de lipoïde ovarien. Après 14 piqûres, amélioration considérable. Les bouffées de chaleur persistent encore, mais diminuées ainsi que les douleurs d'estomac. La malade est perdue de vue.

Mme S..., 52 ans, asthénie générale, vingt-deux piqûres à 1 centimètre cube ne donnent qu'une amélioration légère. On recommence après quinze jours de repos. Amélioration insignifiante. La malade se décourage et ne revient plus.

Mme S..., 46 ans, ménopause opératoire, asthénie profonde, idées mélancoliques. Amélioration considérable après sept piqûres de lipoïde ovarien à 2 °/₀. On cesse. Son état s'aggrave. On recommence, amélioration considérable à nouveau. Après quinze jours, elle se trouve dans un état tellement satisfaisant qu'elle cesse pour le moment le traitement.

Mme I .., 51 ans, ne voit plus que tous les deux ou trois mois. Ses règles durent alors sept à dix jours et sont tellement abondantes qu'elles épuisent la malade. La dernière fois qu'elle a vu, c'est-à-dire le 10 mars, les règles ont duré dix jours et ont constitué plutôt une hémorragie que des règles. Elle se sent très affaiblie, se plaint de douleurs de tête, d'incapacité absolue au travail et d'idées noires.

On lui fait des piqûres de lipoïde ovarien à 2 °/₀ tous les deux jours à partir du 1er avril ; elle voit le 10 mai, sans douleur et sans hémorragie. Elle vient nous dire, toute étonnée, que ses règles n'ont duré que quatre jours, comme elle les avait dans le temps. Le traitement est suspendu. Elle a ses règles le 6 juin sans aucun trouble. En juin, on lui refait tous les deux jours une piqûre ; elle a ses règles le 2 juillet, sans aucun trouble. La malade est perdue de vue parce que nous partons en vacances

Mme B..., 41 ans, se présente le 3 mai. Elle a été soignée en janvier, pour de la métrite et de la salpingite. A partir de ce moment ses règles sont devenues plus abondantes qu'auparavant, ce sont de véritables pertes, suivies quelques jours après leur cessation de douleurs violentes dans le bas-ventre. On commence, à partir du 3 mai, une piqûre journalière de lipoïde ovarien à 1 %. La malade pesait le 3 mai 70 k. 500. Le 3 juin, elle pése 72 k. 800. Les règles reviennent le 20 mai sans aucune douleur, ni avant, ni après ; elles sont absolument normales et durent quatre jours.

Le traitement a été continué. Elle est revenue le 15 juin dans des conditions absolument normales.

Le Dr Jayle a observé chez une femme arrivée à la ménopause, présentant de l'agitation, du délire de la persécution, dès la cinquième piqûre de lipoïde ovarien à 2 %, une réapparition des règles accompagnée d'une amélioration considérable de l'agitation et du délire de la persécution dont elle était atteinte.

Mme S..., 28 ans, a subi l'ablation des deux ovaires en 1908. Depuis ce moment, elle présente tous les troubles de la ménopause chirurgicale, tels que bouffées, bourdonnements, des syncopes, bâillements, asthénie profonde, nuits troublées, appétit bizarre, etc. Tous ces troubles cessent après quinze piqûres de lipoïde ovarien à 1 %. Cette malade, qui est une personne très intelligente, s'occupant de sa santé, vient presque tous les deux mois se faire faire une série de huit ou dix piqûres pour se maintenir en bonne santé.

M. le Dr Jayle a eu l'obligeance de nous communiquer l'autoobservation d'une malade présentant des troubles dus à l'ablation totale utéro-ovarienne.

Cette malade déclare qu'à la suite de son opération elle souf-

fre encore de douleurs atroces dans l'estomac et le ventre, de faiblesses, d'étouffements.

On lui fait dans le service de M. le Dr Pozzi une série de piqûres de lipoïde ovarien, sous l'influence desquelles la malade se sent beaucoup moins nerveuse, plus gaie, plus forte. Les étouffements ont disparu.

Ayant supprimé les piqûres, au bout d'un mois, les souffrances reviennent, elle est obligée de rester couchée huit à neuf jours sans manger. Elle se décide alors de refaire ses piqûres et est immédiatement améliorée.

Sénilité

Une femme âgée de 62 ans se plaint de faiblesse générale, de maux de tête, d'une incapacité absolue au travail, de sentiment de fatigue continue. Elle a souvent des vertiges, les digestions sont mauvaises, elle n'a aucun appétit. Sa pression est normale. 17 avec le Potain. Il n'y a pas d'albumine ; le cœur est normal. Rien du côté du poumon ni d'aucun autre organe.

Le 24 mai, elle pèse 64 kilogrammes. Pendant un mois on lui fait une piqûre journalière de lipoïde ovarien à 1 °/₀. La malade accuse une amélioration considérable de son état ; elle ne pèse plus que 63 k. 200, et dit que maintenant elle peut vaquer à ses occupations sans aucune fatigue. Depuis cette époque, elle vient d'elle-même tous les deux mois, demander quelques piqûres « pour avoir des forces ».

Une autre malade, âgée de 64 ans, tout à fait semblable à la précedente, est traitée de la même manière et avec le même succès.

Une autre malade, âgée de 72 ans, est un cas type de faiblesse sénile ; elle est de plus athéromateuse. Elle se trouve considérablement améliorée après 15 piqûres à 1 °/₀ ; elle se dit *plus hardie et plus agile*.

On continue le traitement pendant quinze jours encore, elle se déclare tout à fait guérie.

Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'avant ce traitement par le lipoïde ovarien on lui avait fait suivre des traitements à la strychnine sans aucun résultat appréciable.

Ma quatrième et dernière malade, âgée de 64 ans, se plaint de vertiges, de douleurs, de fatigue. Elle est considérablement améliorée par des piqûres journalières de 1 centimètre cube pendant un mois.

Une dernière malade qui ne rentre pas tout à fait dans le même cadre est une vieille femme âgée de 68 ans, athéromateuse, ayant une pression de 20 au Potain. Non seulement elle est très améliorée par un traitement d'un mois, mais sa pression n'est plus que de 16.

F. — Indications thérapeutiques

Les observations que nous venons de rapporter se répartissent comme suit :

Castration ovarienne : 12 cas dont 7 personnels.

Ménopause : 15 cas.

Ovarite : 7 cas dont 4 observés par nous.

Aménorrhée : 7 cas.

Chlorose : 4 cas.

Dysménorrhée : Sous cette dénomination générale, Iscovesco relate l'observation très résumée de 17 malades pour lesquelles les résultats du toucher ne sont pas donnés.

Sénilité : 4 cas.

Troubles divers : 3 cas.

En tout, 54 malades guéries ou améliorées par le lipoïde ovarien. Mais nous pensons que si l'on veut juger de la valeur de cet agent thérapeutique, on doit faire état de toutes les guérisons ou améliorations obtenues à l'aide des suc et poudre d'ovaires dont le lipoïde ovarien constitue le principe actif. Nous ne prétendons d'ailleurs pas opposer les deux méthodes opothérapiques l'une à l'autre. Il est possible, qu'une plus longue expérience permette de dégager les indications spéciales au produit total des glandes ovariennes. Dans le même ordre d'idées, ne voyons-nous pas, l'usage des feuilles de digitale, survivre à la découverte de la digitaline ?

Dans l'état actuel de la question, nous croyons qu'il y a avantage à se servir d'un produit bien défini, exactement dosé, et doué d'une action spécifique démontrée sur l'appareil utéro-ovarien.

Le lipoïde ovarien porté directement dans le courant circulatoire par l'injection intramusculaire, paraît donner des effets plus rapides et plus soutenus que

ceux obtenus par la poudre d'ovaires. Alors que les femmes castrées, pour bénéficier de l'action de celle-ci, doivent en faire un usage pour ainsi dire indéfini, notre expérience personnelle nous a permis de constater qu'un traitement de dix à quinze jours tous les cinq ou six mois avec le lipoïde ovarien, mettait en général ces malades à l'abri des accidents post-opératoires.

Les indications thérapeutiques du lipoïde ovarien découlent des observations rapportées dans ce travail et aussi de toutes celles publiées ailleurs relatives à l'action de la poudre d'ovaires : aménorrée ; dysménorhée sans lésions constatables, ou au contraire, liée à de l'ovarite, à un foyer inflammatoire chronique de voisinage ; accidents de la ménopause artificielle ou naturelle ; enfin, troubles nerveux, dyspeptiques, cystalgies, dermatoses, dont l'origine n'est souvent pas facile à dépister et qui disparaissent quelquefois par l'emploi du lipoïde ovarien.

Mais nous croyons que l'on peut appliquer au lipoïde de l'ovaire ce qui a été dit de la poudre d'ovaire. Il arrivera assez souvent que l'on échouera dans le cas où la médication paraissait le mieux indiquée. C'est là l'opinion de Jayle et de Siredey qui l'un et l'autre ont expérimenté le lipoïde ovarien.

Comment expliquer ces insuccès ? Multiplicité des glandes en état de déchéance ? Epine irritative constituée par une lésion anatomique de l'ovaire ? Ancienneté de l'hypo-ovarie, ayant entraîné à la longue la

viciation permanente d'une glande synergique, et en particulier de la thyroïde ? Autant d'hypothèses plausibles il est vrai, mais non encore vérifiées.

Toujours est-il que l'on devra se garder, malgré les succès nombreux et remarquables obtenus avec le lipoïde ovarien, d'affirmer au début du traitement la guérison, car il est des cas où l'on observera au contraire une aggravation marquée de tous les troubles. Peut-être une technique plus avertie permettra-t-elle de mieux et plus souvent tirer parti d'un agent thérapeutique de très grande valeur et dont l'étude clinique date de deux années à peine. Il n'y a pas si longtemps que l'on sait manier la thyroïdine et la doser suivant que l'on veut agir par méthode substitutive, par action excitatrice ou de régulation.

Il n'est pas douteux que l'on améliore les troubles secondaires de la fonction thyroïdienne dus à l'hypo-ovarie, par l'emploi de la thyroïdine ; il est même peut-être indiqué de toujours recourir à cette médication symptomatique ; mais le traitement de fond, spécifique, rationnel, sera demandé au lipoïde ovarien. Bien mieux, nous pensons qu'il ne faudra pas hésiter à instituer un traitement préventif des troubles symptomatiques de l'insuffisance ovarienne par le lipoïde ovarien, lorsqu'on aura lieu de craindre l'établissement probable d'un état hypo-fonctionnel de la glande ovarienne.

Nous recommandons donc, d'appliquer ce traitement préventif aux femmes ayant subi la castration ovarienne ou utérine et à celles qui sont traitées pour une affection inflammatoire de l'appareil utéro-ovarien.

Le lipoïde ovarien, dont l'action vaso-dilatatrice est si marquée sur l'appareil utéro-ovarien, ne peut être indiqué lorsqu'existera un état congestif accusé de l'utérus ou des annexes.

De même, pendant la durée de la menstruation, le traitement sera interrompu chez les malades traitées par le lipoïde ovarien.

G. — Mode d'emploi. Doses.

Iscovesco a expérimenté le lipoïde ovarien par voie stomacale, en pilules dosées à 2 centigrammes ; il en a obtenu de bons résultats. Nous avons donné de ces pilules à trois malades qui en ont pris cent chacune en une vingtaine de jours ; l'amélioration a été peu marquée.

Nous nous sommes servi pour nos injections de la solution huileuse à 2 °/₀. (La limite de solubilité est de 5 parties de lipoïde ovarien, pour 100 parties d'huile).

Les injections ont toujours été pratiquées dans les muscles de la région fessière, aux points classiques d'élection (points de Barthélemy, de Smirnoff, de Fournier, de Galliot).

En employant des aiguilles de 3 centimètres et demi et en n'injectant pas plus de 1 centimètre cube au même endroit, nous n'avons jamais observé d'accident d'aucune sorte.

Un moyen recommandable, est d'enfoncer l'aiguille à fond et de la retirer à mesure, pendant que le piston sera poussé très lentement pour éviter la distension trop brusque des fibres musculaires. Dans ces conditions l'injection sera tout à fait indolore et les malades ne se plaindront pas d'avoir une *boule* sensible.

En chauffant légèrement l'ampoule ou la seringue contenant l'huile on facilitera l'écoulement de celle-ci à travers l'aiguille.

Lorsqu'on voudra injecter 2 centimètres cubes de solution à 2 °/₀ à la fois, on pratiquera 2 injections distantes. Il y aurait donc avantage à se servir d'une solution à 4 °/₀ pour les cas où l'on ne fera qu'une injection tous les deux jours.

La dose de 2 centigrammes *pro die*, sera presque toujours suffisante à la condition d'être continuée aussi longtemps qu'il sera nécessaire.

Suivant les cas, les résultats cherchés pourront être obtenus au bout de 10 à 20 piqûres.

On arrêtera le traitement dès la cessation des symptômes pour le reprendre sitôt qu'apparaîtront de nouveau, des phénomènes d'insuffisance ovarienne.

Chez les femmes castrées ou dont la sécrétion ovarienne est définitivement abolie, le traitement s'imposera tous les 5 ou 6 mois environ.

On pourrait croire, *à priori*, que la quantité totale de lipoïde à injecter dans un traitement, doit varier selon le but que l'on se propose d'atteindre, et qu'il faille, forcément, une dose moindre lorsqu'il s'agit chez une aménorrheïque par exemple, de provoquer une sim-

ple excitation fonctionnelle, que lorsqu'on veut remplacer chez une malade castrée, la sécrétion ovarienne absente. Or, l'observation nous a montré, que telle malade ayant subi une hystérectomie sub-totale plusieurs années auparavant et éprouvant des symptômes pénibles depuis une époque reculée, se trouve quelquefois améliorée après une demi-douzaine de piqûres, tandis qu'il en faudra 20 ou 30 pour amender une dysménorrhée douloureuse, même sans lésions appréciables des ovaires.

On se verra donc pour chaque cas particulier, obligé de chercher la dose et la durée *optima*.

Iscovesco recommande d'être prudent l'orsqu'on se trouvera en présence de phénomènes inflammatoires accusés du côté des trompes ou des ovaires.

On a pu voir les injections de lipoïde ovarien être suivies de réaction générale assez vive. On en trouvera 2 cas rapportés par Iscovesco. Nous avons observé 1 cas où 2 piqûres faites à trois jours d'intervalle provoquèrent, chaque fois un accès de fièvre qui dura douze heures (38° 5). Nous pensons, avec Iscovesco, qu'il s'agit là d'intolérance banale pouvant se manifester avec n'importe quelle autre substance.

V. — CONCLUSIONS

Nous avons expérimenté le lipoïde homo-stimulant de l'ovaire, lipoïde VDc d'Iscovesco) sur des femelles de lapins jeunes et sur de jeunes mâles, à la dose quotidienne de 2 centigrammes par kilo de sujet en expérience.

Nous avons traité également, des femelles pleines et quelques femelles adultes non fécondées.

Les animaux ont été sacrifiés après un traitement ayant duré de trente à cent jours.

Par comparaison avec les témoins, nous avons pu constater que le lipoïde ovarien provoquait l'augmentation de volume de l'ovaire et de l'utérus, en même temps qu'une congestion intense du réseau vasculaire de ces organes.

Sous l'influence du lipoïde de l'ovaire, le thymus s'atrophie notablement, tandis qu'il y a augmentation de poids des capsules surrénales et de la glande thyroïde.

Les doses fortes de lipoïde ovarien longtemps continuées, se montrent toxiques chez les jeunes sujets. Ils

maigrissent et présentent une parésie plus ou moins marquée des membres postérieurs. A l'autopsie, on trouve l'ovaire et l'utérus atrophiés chez les femelles.

Sur les sujets adultes, l'action toxique des doses fortes, est beaucoup moins marquée. Les effets se bornent à une très légère parésie du train postérieur et à un peu d'amaigrissement.

Chez les femelles pleines ou ayant mis bas, le lipoïde de l'ovaire a augmenté la sécrétion lactée.

Au vingtcinquième jour de leur naissance, les lapereaux des femelles traitées dès le début de leur fécondation, ont pesé 50 grammes de plus que ceux des femelles témoins.

Sur les jeunes mâles, sous l'action du lipoïde de l'ovaire, nous avons constaté l'atrophie très marquée du thymus. Les doses massives se sont montrées toxiques ; les animaux ont perdu de leur poids et ont eu leurs membres postérieurs parésiés (1).

Nous apportons 14 observations nouvelles de malades traitées par le lipoïde de l'ovaire pour des troubles d'insuffisance ovarienne.

1. Vu les différences parfois assez sensibles entre le poids des organes chez des lapins de même âge et de poids égal, nous regrettons de n'avoir pu faire porter nos expériences sur un nombre plus grand de sujets. En gardant plusieurs témoins pour un animal traité notre expérimentation aurait sans doute donné des résultats plus instructifs.

Nous reproduisons les observations recueillies jusqu'à ce jour par Iscovesco. Les malades qui en font l'objet sont réparties dans les catégories suivantes :

Dysménorrhée : 14 cas ; aménorrhée : 6 cas ; ménopause : 14 cas ; chlorose : 4 cas ; sénilité : 4 cas ; acné : 1 cas ; troubles divers : 6 cas.

Sur nos 14 malades, 4 ont pu être suivies pendant seize mois, 1 pendant quatorze mois, 1 pendant six mois ; pour les autres, on a noté l'amélioration survenue aussitôt après le traitement.

8 de nos observations se rapportent à des femmes castrées ; les autres concernent des malades atteintes d'ovarite.

De l'ensemble des observations, il résulte que le lipoïde ovarien fait disparaître fréquemment et améliorer presque toujours les troubles relevant de l'insuffisance ou de l'absence de la sécrétion ovarienne. Les symptômes le mieux et le plus souvent amendés sont, les bouffées de chaleur, la céphalée, l'asthénie neuro-musculaire.

Ces résultats nous paraissent être démonstratifs et légitimer l'emploi du lipoïde ovarien dans les états qui dépendent d'une hypo-fonction de la glande ovarienne.

On ne doit pas perdre de vue, cependant, que l'opothérapie ovarienne ne peut remplir toutes les indications, lorsque les glandes en connexion fonctionnelle avec l'ovaire sont malades ou profondément troublées dans leur sécrétion interne.

En effet, les corrélations physiologiques existant entre certaines fonctions glandulaires endocrines, font que

les troubles attribués à l'une d'elles, ne lui appartiennent pas tous en propre. Les états morbides dénommés insuffisance ovarienne constituent souvent le syndrôme génito-thyroïdien, génito-surrénal ou hypophysaire. Dès lors on comprend que le lipoïde spécifique de l'activité ovarienne ne puisse pas toujours rétablir l'équilibre humoral de fonctions si complexes.

Toutefois, il est remarquable que l'opothérapie ovarienne fasse souvent disparaître la tachycardie, les palpitations, les troubles vaso-moteurs qui dépendent de la fonction thyroïdienne, ou modifie l'asthénie musculaire attribuée à une sécrétion viciée des capsules surrénales.

En attendant que se précisent les indications thérapeutiques et la posologie spéciales à opposer à tel ou tel état pathologique d'origine glandulaire, le lipoïde ovarien devra être administré toutes les fois que l'on sera en droit de penser qu'il y a trouble ou absence de la sécrétion ovarienne.

Nous avons étudié dans ce travail, l'action des solutions huileuses de lipoïde ovarien, injectées sous la peau ou dans les masses musculaires.

Nous recommandons la solution à 4 °/₀ qui permet dans la très grande majorité des cas, de n'injecter qu'un demi-centimètre cube, tous les jours ou tous les deux jours.

La dose de 20 à 40 centigrammes pour un traitement sera en général suffisante. Elle devra être renouvelé deux ou trois fois dans l'année dans les cas ou la sécrétion ovarienne sera abolie.

On ne dépassera pas la dose de 1 centigramme tous les jours ou tous les deux jours, lorsqu'existeront des phénomènes inflammatoires marqués du côté des ovaires ou des trompes.

S'il y a métrorragie ou ménorragie, on sera autorisé à essayer des doses minimes, dans un but de régulation.

On suspendra le traitement pendant la période des règles.

La technique ne diffère pas de celle usitée pour les injections huileuses en général.

Le liquide ovarien ne provoque aucun phénomène douloureux. Les réactions fébriles ou autres sont exceptionnelles et ne traduisent qu'une intolérance spéciale au sujet, qu'on peut voir se manifester avec n'importe quel autre agent-thérapeutique

---

Vu : le Président de la thèse,
POZZI

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie,
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

Pages

I. — Introduction 7
II. — Généralités sur les lipoïdes. 13
III. — Lipoïdes des organes 17
IV. — Lipoïdes de l'ovaire 29
A. — Extraction 29
B. — Propriétés physiologiques 32
C. — Insuffisance ovarienne. Opothérapie . . 56
D. — Mode d'action. 61
E. — Observations 64
F. — Indications thérapeutiques. 106
G. — Mode d'emploi. Doses 110
V. — Conclusions 113

BIBLIOGRAPHIE

Almagia (M.). — Sulla importanza biologica dei lipoidi. *Arch. di farmacol. sper.* Rome, 1910, X, 32.

Aschoff (L.). — Zur morphologie der lipoiden substanzen. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. path.*, Iéna 1909, XLIII 1-50.

Bail et Petersen. — *Centralbl. f. Bakt.*, vol. XXXIV.

Bang (I.). — Ergebnisse d. Phys., 6e année.

— Biochemie der Zellipoide. *Ergebnisse der Phys., Asher et Spiro*, 1907.

— *Chemie und Biochemie der Lipoide Wiesbaden*, 1911.

Bang et Forssman. — *Beitr. z. Chem. Phys. u Path.*, VIII, p. 236, 1906.

Baldi. — *Pfuger's Archiv. Supplem.*, 1887.

Bloch. — *Bioch. Zeitschr.*, vol. IX, p. 498.

Beele (S. P.). — Nucleoproteid immunity. *Brit. Med. Journ.* Londres, 1906, II, 1786.

Belonowski. — *Bioch. Ztschr.*, V, p. 95.

Bill (E. T.). — Ciaccio's method for the demonstration of lipoids, *J. med. Research.*, Boston 1911.

Bogomolez (A.). — Ueber die Lipoidanaphylaxie *Ztschr. fur. Immunitæts.*, Iéna 1910, V. 121-124.

Bondi (S.) et Eissler(F.). — Ueber Lipoproteide und die Deutung der degenerativen Zellfervettung. *Biochem. Ztschr.*, Berlin 1910, XXIII, p. 499-513.

Bono (D.). — Sulla morfologia dei lipoidi *Giorn. di. med. milit. Roma*, 1910, CVIII, 312-317.

Bourguignon (Jeanne) et Iscovesco (H.). — Sur les lipoïdes solubles dans l'éther et insolubles dans l'acétone, de certains organes ; leur pouvoir hémolytique. C. R. Soc. Biol. 1908, EXV, 217.

Calugaveano (L.). — Wirkung des chloroforms auf Lipoidsuspensionen. *Biochem Ztschr.*, Berlin, 1910, XXIX, 96-101.

Campani (A.). — Effetti della castrazione sperimentale sulla quantita di base ed acidi eliminati coll'urina. *Gaz. intern. di. med.*, Naples 1907, X, 3.

Cavtulo (G E.). et Tarulli (L.). La secrezione interna delle ovaie. Studio clinico sperimentale *Boll. d. r. accad· di Roma*, 22e année fascie. 5 et 6.

Catheart (E. P.). — Protein métabolism. *Sc. Progr. Londres* 1907, II 76-87.

Cawadias (B.). — Les lipoides; leur rôle en biologie et en thérapeutique. *La Clinique*, 1909, IV. 769-772.

Centanni (E.). — Ueber der befœrdernden Einfluss der Lipoide auf die Wirkung der Leber diastase. *Biochem Ztschr.*, Berlin 1910, XXIX, 389-394.

Cernovodeanu et Victor Henri. — C. R. Soc. Biol. LXII, 322, 1907.

Ciaccio (C.). — Contribution à la connaissance des lipoïdes cellulaires. *Anat. anz.*, Iéna, 1909, XXXV, 17-31.

— Sul lipoidi dei leucociti. *Folia clin. Chim. e. microsc. Salsomaggiore*, 1910, II, 224.

Conradi. — *Hofmeister's Beitr.*, I, p. 193.

Coronedi (G.). — Secrezioni interni e loro chimismo. *Arch. de phisiol. Firenze.*, 1904, 5, II, 36-59.

Cruikshank (J.). — On lecithin and other lipoids extracted from formalin fixed tissues. *Proc. Path. Soc. freat Britain and Ireland*, 1912-1913, XVIII, 118.

Chobak (R.) — Ueber linverleibung von Eierstockgewebe. *Centralbl. f. gyn.*, 16 mai 1896.

Dautwitz (F.) et Landsteiner (K.). — Ueber Bezeihimgen der Lipoide zur Serumhæmolysine. *Beitr. z. Chem. Phys. u. Path.*, Brunswig, 1907 IX, 431-452.

— *Hofmeister's Beitr.* 1907, IX, p. 431.

Dalché (P.). — De l'opothérapie ovarienne. *Bull. génér. de Thérap.*, 1898.

Dettre (L.) et Sallei (J.). — Welche Rolle die Lipoide bei der Sublimathæmolyse ? *Wien. Klin. Woch.*, 1905, XVIII. 1089-1093.

— (Effets antidotiques des sérums lipoïdiens) Orvosihetil. Budapest. 1905, I, 625-227.

— Sind die normalien serum lipoïde Träger oder bliss. Vermittler von Anivrikungen ? *Wien. med. Woch.*, 1906, XIX, 835-839.

Delezenne. — C. R. Soc. Biol. LV, 171, 1904.

Desgrez (A.). et Aly Zaky Bey. — Etude de quelques composés organiques phosphorés. *Journ. de phys. et de path. génér.*, 1905, VII, 213-220.

Deycke-Pacha et Reschad-Bey. — Ein Bakt. Fett. als Immun. *Deutsche med Woch* ,1907, n° 3.

Diakonow. — *Mediz. Cheme. Umters.* 1868.

Donath et Landsteiner. — *Münch. mediz. Woch.*, 1904.

Ehrlich et Sachs. — *Berlin. klid. Woch.*, 1906.

Von Eissler (M.). — Ueber die Bedeutung der Lipoide für die antihæmolytische Wirkung des Sérums *Ztsch. f. exper. Path. u. Thérap.*, Berlin, 1906, III, 299.

Erlandsen. — Ueber die lezitinartigen subtanzen des Myocardium. *Hope Seyler's Ztschr.*, 1907, p. 71.

Faguioli (A.). — Sull'azione tossica degli lipoïdi degli organi. *Biochim. e. thérap. sper.*, Milano 1912-1913, IV, 117-123.

Fitzgerald (J.-G.) et Leathes (J.-B.). — The non antigenic properties of lipoids extracted from human livers with a method of preparation of antigen for use in the Wassermann reaction. *Univ. Calif. Publ. Path. Berkeley*, 1911-1912, II, 39-46.

Flexner et Noguschi. — Snake Venom, *Journ. of Exp. med.*, VI, 1902, n° 3.

Fraœnkel (S.). — Ueber Lipoide. *Verhandl. d. koeg. f. innere med. Wiesbaden*, 1908, XXV, 564-570.

— Ueber Lipoide. 4. Mitteilung. Ueber die Phosphatide des Rinderpankvens. *Biochem Ztschr. Berlin*, XVII, 68-77.

— *Ibid.* XVIII, 37-39.

— Ueber Lipoide : ueber ein nens Ver fahren der fraktionirten Extraktion für gehirnlipoide. *Ibid.* XIX, 254-265.

— *Ibid.* 44-53.

Franchini. — Ueber den Ansatz von Lecithin und sein Verhalten im Organismus. *Bioch. Zeitschr.*, VI, p. 210.

Furst. — Die Bedeutung der Lipoide für die Biologie. *Zeitschr. f. ærztl. Forbild.* Iéna, 1912, IX, 459-464.

Gérard (E.). — Sur la composition chimique des lipoïdes en rapport avec leur mode de préparation. C. R. Soc. Biol., 1911, CXXI, 541-545.

— *Ibid.*, 1912, CXII, 17.

Gérard (E.) et Lemoine (G.). — De l'exaltatation des propriétés antitoxiques des lipoïdes. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1910. 3. S., XXX, 674.

— De l'auto-protection de l'organisme par les lipoïdes. *Trib. méd. Paris*, 1909, n. s., XCI.

— Congrès de médecine, 1907.

— Acad. de méd., 1907, novembre.

— *Soc. méd. des Hôp.*, 1907, 26 novembre.

Gérard (E.) et Verhaeghe (M.). — Contribution à l'étude chimique des lipoïdes des organes animaux. *J. de pharm. et de Chim.*, Paris, 1911, 7, s., III, 385-390.

Glikin. — *Bioch. Ztschr.*, 1907, IV, 235.

Gobley. — *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1846.

Gomès (S.). — De l'opothérapie ovarienne ; contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de l'ovarine. *Th. Paris*, 1898.

Gottlieb et Lefman. — *Méd. Klinik.*, 1907, nº 15.

Gryns. — *Pfuger's Archiv.*, 1896, LXIII.

Hanes (F.). — The significance of the pathological occurance of anisotropic lipoïds. *Proc. N. York Path. Soc.*, 1912-1913, n. s., XII, 46-48.

Hober. — Physikalische Ch. der Zelle u. Gewebe, p. 181.
Hope-Seyler. — *Physiol. Chem.*, 1877, p. 57.
Hofmeister. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, XXVIII, p. 210.
Iscovesco (H.). — Les colloïdes. *Presse méd.*, 1906, nos 12 et 18.
— *Soc. de Biol.*, CXIII, 744, 1907.
— Des constituants colloïdes de l'organisme. *Journ. de physiol. et path., génér.*, 1907.
— Études sur les lipoïdes de l'organisme ; la ferrolécithine ; la cholestérine. Comptes. Rend. Soc. Biol., 1907. CXIII, 744.
— C. R. S. B., CXIII, 269, 1908.
— Les lipoïdes des globules rouges du sang. Préparation. Propriétés physiologiques. C. R. S. B., 1908 LXIV, 269-271.
— Les lipoïdes du sang. La cholestérine. Pouvoir antihémolytique. Applications thérapeutiques. *Ibid.*, 404-406, 1908.
— Dosage et extraction des lipoïdes. C. R. S. B., 1911, II, 700.
— *Ibid.*, 1912, I, 225-868.
— Les lipoïdes du sang. C. R. S. B., 1912, I, 920.
— *Ibid.*, 985.
— Les lipoïdes de l'ovaire. C. R. S. B., 1912, II, 16.
— Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire. C. R. S. B., 1912, II, 104.
— Le lipoïde du corps jaune. C. R. S. B., 1912, II, 189.
— Les homostimulines. Etude expérimentale et clinique du lipoïde utéro-stimulant du rein et du lipoïde de corps jaune. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp, de Paris*, 19 juillet 1912.
— Propriétés physiologiques et thérapeutiques de certains lipoïdes. *Bull. Soc. de l'Intern. des Hôp. de Paris*, déc. 1912.
— Les lipoïdes de l'ovaire, du corps jaune et du testicule. *Pres. méd.*, 16 oct. 1912.

— Les lipoïdes de la thyroïde et la théorie lipoïdienne du goître exophtalmique. *Journ. de méd. int.*, 30 déc. 1910.

— Physiologie des globules rouges. *Sem méd.*, 25 sept. 1912.

— Action physiologique, en particulier sur la croissance, d'un lipoïde extrait de la thyroïde. C. R. S. B., séance du 8 nov. 1913 CXXV, 361.

— Action d'un lipoïde extrait de l'ovaire, sur l'organisme. C. R. S. B., séance du 15 nov. 1913, CXXV, 393.

— Sur les propriétés d'un lipoïde extrait de la partie corticale des capsules surrénales. C. R. S. B., séance du 6 déc. 1913, CXXV, 510.

— Action physiologique d'un lipoïde extrait du testicule. C. R. S. B., séance du 22 nov. 1913. CXXV, 445.

— Le lipoïde du lobe antérieur de l'hypophyse. C. R. S. B., séance du 29 nov. 1913, CXXV, 450.

— Lipoïdes homo-stimulants de l'ovaire et du corps jaune. Etude physiologique et thérapeutique. *Rev. de Gyn. et de Chir. abd.*, 1er mars 1914.

Iscovesco et Foucaud. — « Rôle antihémolytique des savons du sang ». C. R. S. B., CXIV, 677.

Iscovesco (H.) et Matza (A.). — Passage de sels à travers des sacs en collodion ; anomalies de dialyse. C. R. S. B., 1907, CXVII, 87-89.

Ishizaca. — Studien über das Habuschlangengift. *Ztschr. f. exper. Path.*, 1907, IV, 89.

Izar (G.) et Faguioli (A.). — Ueber die giftige Virkung von Organlipoïden. *Ztschr. f. Immunitæts. u. exper. Thérap.* Iéna, 1912-1913. Orig. XIII, 31-43.

Jacobs. — Opothérapie ovarienne, *La Policlinique*, 1896, n° 23.

— Opothérapie ovarienne. *Journ d'accouch. de Liège*, 1897, n° 23.

Jacoby. — *Hofmeister's Beitræge*, v. I, 1902.

Jayle (F.). — Résultats éloignés de la castration chez la femme. *Mémoire présenté à l'Acad. de méd. de Paris*, 27 fév. 1896.

— Opothérapie ovarienne contre les troubles consécutifs à la castration chez la femme. *Presse médic.*, 3 mai 1896.

— Effets physiologiques de la castration chez la femme. *Revue de Gyn. et de chir. abd.*, mai-juin 1897.

— Opothérapie ovarienne dans la ménopause artificielle et dans la ménopause naturelle. *Revue de Gyn. et de Chir. abd.*, 1898, p. 239.

— L'opothérapie hypophysaire en gynécologie. Ses résultats immédiats. *Presse med.*, 1er avril 1914.

Kalaboukoff (Mlle L.) et Terroine (E. F.). — Sur l'activation des ferments par la lécithine. C. R. Soc. Biol. 1907, LXIII, 362-364.

Karwicka (Marie Dunin). — Dans quelles conditions physiologiques trouvons nous dans l'organisme humain des lipoïdes à réfraction double. *Gaz.lek. Warszawa*, 1911, 2, s., XXXI 427 ; 459 ; 486 ; 511 ; 542 ; 629 ; 657.

Kasarinoff. — Vergleichende Untersuhungen Histologie der Lipoïde. *Reit. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, Iéna 1910, XLIX, 490.

Keiserling (C.). — Nachweiss Verkommen und Bedeutung der Zell Lipoide. *Berl. Klin. Woch.*, 1910, XLVII, 2156-2161.

Kingsbury (B.-F.). — The histological demonstration of lipoids. *Anat. Record. Baltimore* 1911, V. 313-318.

Koch (W.). — Recent studies on lipoïds. *Ass. Chicago*, 1911, LVI, 799-801.

Von Knaffl-Lorenz (E.). — Ueber die Begiehungen swischen Lipoidverflüssigen und cytolyse. *Arch. f. d. ges Physiol.* Bonn., 1908, CXXIII, 279-292.

Korsakow (Marie). — Ueber den Einfluss der Zellipoïde auf die Autolyse der Weizen Keime. *Biochem. Ztschr.*, Berlin, 1910, XXVIII, 121.

Krontowski (A.). — Zur Morphologie der lipoiden Substanzen antolysierter und fettig degenerierter Organ. *Zeitschr. f. Biol. München und.* Berlin 1910, liv. 479-526.

Korschun et Morgenroth. — *Berl. Klin. Woch.*, 1902.

Kumagawa et Suto. — *Bioch. Zeitschr.*, 1908, VIII, 246 (extraction des lipoïdes).

Kuttner. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, V. L. 1907.

Kyes. — Sur les lécithides du venin des serpents. *Biol. Klin. Woch.*, 1912, n° 24.

Kyes et Sachs. — Zur Kentniss der Cobragift. akt. Subst. *Berlin. Klin. Woch.*, 1903, n° 24.

Landsteiner et Ehrlich. — Ueber bakterizide Wirkungen von Lipoiden und ihre Beziehung zur Komplementwirkung. *Centralbl. f. Bakt.*, Iéna 1907, XCV, 247-257.

Lansteiner et Eissler. — *Wien. Klin. Woch.*, 1904, 676.

Landsteiner et Jagig. — *Wien. Klin. Woch.*, 1904 et *Munch. med., Woch.*, 1904.

Landsteiner et Ranbitschek. — *Centrabl. f. Bakt.*, XCV, 664.

Lattes (L.). — Influenza dei lipoidi sulla narcosi cloroformica. *Giovn. di. v. accad. di med. di Tovino* 1911, 4. s. XVII, 358-361.

Lazar. — « Lip. Substz. als Schutcœrper. » *Wien. Klin. Woch*, 1906.

Lefman. — *Beit. Z chem. phys. u. Path.*, IX, 255.

Levaditi. — Compt. Rend. Soc. Biol., CXVIII.

Liebermann. — *Biochem, Ztschr.*, v. IV, p. 380.

Liebermann et Fenyvessy. — *Berlin Klin. Woch.*, 1908, p. 1270.

Liefmann (H.) et Cohn (M.). — Die Bedentung der Lipoide für die Komplementhæmolyse. *Ztschr. f. Immunitæts. u. exper. Therap.*, Iéna, 1910, 88-100.

Linnert (K.). — Ueber den Nachweiss von Galaktose in Lipoiden. *Biochem. Ztschr.*, Berlin, 1910, XXVI, 41-43.

Lissac (M.). — Traitement des troubles consécutifs à la castration chez la femme. Opothérapie ovarienne. *Th. de Paris*, 1896.

Loewe (S.). — Zur physicalischen Chemie der Lipoiden. I. Beziehungen der Lipoide zu den Farbstoffen. II. Die Beziehunhen der Lipoiden zu anderen organischen

Substanzen (Narkoticis, Hypnoticis). III. Diffusion in Lipoiden. IV. Die Eigenschaften von Lipoidlœsungen in organischeu Lœguntsmittel. *Biochem. Ztschr.* Berlin, 1912, XCII, 150, 190, 205, 207.

Macallum (A.-B.). — The action of nitric acid on the phosphorus of nucleoproteids and paranucleoproteids. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.*, N.-York, 1906-7, IV, 70-72.

Maienzer (F.). — Vorschlag zur Behandlung der Ausfallserscheinungen nach Castration. *Dents. med. Woch.*, n° 12. 19 mars 1896.

Magnus. — *Zeitschr. fur Physiol. Chem.*, XCVIII, 1906.

Mayer (A.). — Recherches sur les complexes colloidaux d'albuminoïdes. Les complexes de l'acidalbumine et les nucléoprotéides ; application de la règle des signes aux solutions colloïdales précipitables par dialyse. Comptes Rend. Soc. Biol., 1906, CXI, 437-439.

— *Ibid.*, 534-536.

— *Ibid.*, 536-538.

Mayer (A.) et Terroine (E.-F.). — Recherches sur les complexes colloïdaux d'albuminoïdes et de lipoïdes. Les lécithabulmines sont des complexes colloïdaux. C. R. S. B., 1907, CXII, 398-400.

— *Ibid.*, 773-775.

Mayer (A.) Scheffer et Terroine. — C. R. S. B., CXII, 1907, 399.

Marschall (F.-H.-A.). — The comparative phys. of menstruation and the allied processus. *Intern. clin.* Philadelphie, 1907, 17. s., II, 190-197.

Martell. — Die Lipoide und ihre Bedeutung im Immunitætskampfe. Eine biolegische Studie. *Allg. med. Centralbl. Ztg.*, Berlin, 1911, CXXX, 519-536.

Meyer (H.-H.). — Ueber die Beziehung zwischen den Lipoiden und pharmacologischer Wirkung. *Münch. med. Woch.*, 1909, CVI, 1577-1580.

Meyer (K.). — Untersuchungen antigene Eigenschaften von Lipoïden. *Ztschr. f. Immunitætsforsh. u. exper. Ther.* Iéna, 1911, XI, 211-215.

— Ueber Immunisierungsversuche mit Lipoiden. *Centr. f. Bakter. l. abt.*, Iéna, 1911. Lef. Beihaft, 65-67.

Mezernisky. — *Russky Wratsch.*, 1907, n° 9.

Michaelis et Rona. — *Wien. med. Woch.*, 1906.

Minz. — *Biochem. Ztschr.*, IX, 379.

Morgenroth. — *Berl. Klin. Woch* , 1905.

Morgenroth et Carpi. — *Berl. Klin. Woch.*, 1904, n° 44.

— *Biochem. Ztschr.*, IV, 248.

Morcenroth et Reicher. — Zur Kentniss der durch Toxolecithide erzengten Anamie. *Berlin. Klin. Woch.*, 1907, 23 sept. 1900.

Muller (P.-Th.). *Centralbl. f. Bakt.*, XXXIV, 1896.

Munk (F.). — Ueber die diagnostische Bedeutung der im Urin und Sputum ausgeschiedenen mikroskopisch sichtbaren Lipoide. *Deuts. med. Woch, Leipzig und. Berlin*, 1910, XXXVI, 1598-1600.

Muret (M.). — De l'organothérapie par l'ovaire. *Soc. Vaudoise de méd.*, 18 juin 1896

Mutermilch (S.). — Le rôle des lipoïdes en biologie. *Presse méd.*, 1909, 634.

Nathanson. — *Pringsheim. Jarhb.*, XXXIV, 607.

Neuberg et Reicher. — Ueber eine lipolyt. Form. d. Hæm. *Biochem. Ztschr.*, IV, 185.

Noguchi. — University of Pensylv. med. Bul., I, 902.

— *Biochem. Zeitschr.*, VI, 327.

— *Centralbl. f. Bakter.*, XXXII, 347, 1902.

Noguiera (A.). — Ueber Lipoide, 2. mitteilung. Ueber die ungesættigten Phosphatide der Niene. *Biochem. Ztschr.*, Berlin, 1909, 366-377.

Overton. — Ueber vitale Farbung. *Arbeiten f. wissens. Botanik.*, 1900, XXXIV, 669.

— *Pfluger's archiv.*, 1902, XCII.

Ogata. — Ueb. d. Bakterienfeindl. Substz. d. Blutes. *Centralblalbl. f. Bakt.*, IX, 597, 1891.

Otolski. — La lecithine de la moelle. *Bioch. Ztschr.*, 1906, IV, 126.

Pascucci. — *Hofmeister's Beitr.*, 1905, VI, 543.

Pauli. — *Hofmeister's Beitr.*, III, 227 et V, 27.

Petermann. — Sur les substances bactéricides du sang. *Ann. Inst Pasteur*, V, 487, 1891.

Pearce (R. M.) et Jackson (H. C.). — Concerning the productions of cytotoxic sera by the injection of nucleoproteids. *Stud. Bender Hyg. Lab.* Albany, 1906, III, 5-17.

Picard. — Autoprotection de l'organisme par les lipoïdes. *Nord. méd.*, Lille, 1911, XVIII, 264-266.

Peritz. — Zur Pathologie der Lipoide. *Wien. med. Woch.*, 1910, CX, 363.

Polozoff. — (Morphologie des substances lipoides). *Med. Pribav. K. Marsk. sbornikiu.* Saint-Pétersbourg, 1910, 338-373.

Pribram (H.). — Studien über das lipolitische Ferment. *Centralbl. f. innere Med.*, Leipzig, 1910, XXXI, 89-92.

Quinam (C.). — The lipoids of normal nephritic and diabetic serum ; preliminary report. *Calif. State J. Med.* San Francisco, 1912, X, 64-68.

Ranson. — *Deut. med. Woch.*, 1901.

Reiss. — *Berlin Klin. Woch.*, 1904, n° 51.

Regaud. — Caractères histologiques des enclaves lipoïdes ne réduisant pas l'acide osmique. Comptes Rend. Soc. Biol. 1908, CXV, 436-438.

Rocchi (G.). — Sul metodo Cioccio per la colorazione dei lipoidi. *Sper. arch. di biol. Firenze*, 1911, CXV, 441-46.

Rosenheim (O.). — Proposals for the nomenclature of the lipoids. *Bio. chem. Journ.*, Liverpool, 1909, IV, 331-336.

Sachs (H.). — Bemerkung über die Inaktivieven von Lipoiden im eiweiss, haltigen Lösungen. *Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, 322.

Senator. — Action de la thyroïdine et de l'ovarine dans un cas d'ostéomalacie. *Presse med.*, 13 février 1897.

Slowtzoff. — *Hofmeister's Beitr.*, VII et VIII.

Smith (J. L.) et Mair (W.). — Further observations on the bichromate haematoxylin method of staining lipoids. *J. Path. and. Bacter.*, Cambridge, 1910, II, XV, 179-181.

Spillmann et Etienne. — Essai de traitement de la chlorose par l'ovarine et le suc ovarien, 1906.

Stepp (W.). — Experimentalle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide fur die Ernæhrung. *Ztschr f. Biol. Munchen u. Berlin* 1911, CVI, 135, 170.

Stern et Thierfelder. — Ueber die Phosphatide des Eigelbs. *Ztschr. f. phys.*, 1907, CIII, 370.

Swart. — « De la perméabilité des membranes lipoïdes ». *Bisch. Ztschr.* 1907, VI, 319.

Takaki. — *Beitr. z chem. physiol. u. Path.*, XI, 288, 1908.

Tallqvist. — Die Pathogenese der perniciœsen Anæmie mit besonderer Berüchtihung der Botriocephalus Anæmie. *Zeitschr. f. klin medizin*, CXI, 1907,

Ternuchy Ytaka. — Die Wirk. d. Pan. Kreassaft. *Zeitschr. f. physiol. chem.*, VI, 1907.

Thudicum. — « Die chem Konstit. de Gehirnes... » Tübingen, 1901.

Thouvenaint. — Opothérapie ovarienne. *Presse med.*, 14 oct. 1896.

Uffreduzzi (O.) — Liposomi e lipoidi della cellula interstiziale. *Giorn. di v. accad. di Tovino* 1910, 4, s. XVI, 123-125.

Vernon (H.-M.). — The function of lipoids in tissue respiration and in the activity of oxidases. *J. Phys. London*, 1912-1913, XCV, 197-212.

Viale (G.). — L'azione delle sostange lipoidolitiche sul sistema nervoso centrale soppravvivente *Gior. di v. accad. di med. di Torino* 1910, 4, s. XVI, 329-332.

Vincent. — Comptes rend. Soc. Biol. CXIII, 695.

Waele (H.) Sugg (E.). — Sur la production de l'immunité par la méthode des sacs de collodion. C. R. Soc. Biol. 1904, CVII, 637.

Wœlfel. — *J. of infect. diseases*, 1886, II, 97.

Wassermann et Takaki. — *Berl. Klin. Woch.*, 1898.

Wright (J.). — A contribution to the study of fats and lipoids. in animal tissue. *N. York med. Journ.*, 1911, XCIII, 257 262 ; 354-358 ; 662-665 ; 915-920.

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN